

UNIVERSITE DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1935-1936

N° 10

**ÉTUDE DE L'ADMINISTRATION
DES MÉDICAMENTS
PAR SUPPOSITOIRES ET OVULES**

THESE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(MENTION PHARMACIE)

présentée et soutenue le janvier 1936.

par

Charles-Jean RAYAUD

Pharmacien

JURY

{ MM. GORIS, *Président.*
FABRE, *Professeur.*
BEDEL, *Agrégé.*

EDITIONS PHARMACEUTIQUES
PARIS

1936

ÉTUDE DE L'ADMINISTRATION
DES MÉDICAMENTS
PAR SUPPOSITOIRES ET OVULES

UNIVERSITE DE PARIS

FACULTE DE PHARMACIE

Année 1935-1936

N° 10

ÉTUDE DE L'ADMINISTRATION
DES MÉDICAMENTS
PAR SUPPOSITOIRES ET OVULES

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(MENTION PHARMACIE)

présentée et soutenue le janvier 1936.

par

Charles-Jean RAVAUD

Pharmacien

JURY { MM. GORIS, *Président.*
FABRE, *Professeur.*
BEDEL, *Agrégé.*

EDITIONS PHARMACEUTIQUES
PARIS

—
1936

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUERIN, Doyen, O. *, I.
 P. LEBEAU, Assesseur, O. *, I.
 P. DESPORT, Secrétaire, *, I.

PROFESSEURS

MM. GUERIN, O. *, I.	Botanique générale.
PERROT, C. *, I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIERE, O. *, I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, O. *, I.	Chimie analytique.
GORIS, O. *, I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. *, I.	Physique.
DAMIENS, *, I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. *, I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, I.	Chimie organique.
LUTZ, *, I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, *, I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. *, I.

Professeurs honoraires : MM. BEHAL, G. O. *, I.,
 DELEPINE, O. *, I.,

Membres de l'Institut ;

M. GUERBET, *, I.

CHARGES DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *, I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, I.	Pharmacodynamie.
DELABY, *, I.	Hydrologie et Hygiène.
PICON, *, I.	Chimie minérale et Minéralogie.
BACH, *, I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, *, I.	MM. MASCRE, *, I.	MM. BEDEL, *, I.
PICON, *, I.	FLEURY, *, I.	REGNIER, *, I.
	BACH, *, I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, *, I., agrégé, chargé des T.P. de 1 ^{re} année	Chimie générale.
FLEURY, *, I., et REGNIER, *, I., agrégés, chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, *, I.	Micrographie.
LEROUX, *, I.	Physique.
DEVAL, *, I.	Microbiologie.
DELABY, *, I., PICON, *, I., et MASCRE, *, I. ; agrégés, chargés des travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, *, I.



A MES PARENTS

*J'offre ce travail, bien faible gage de
de ma reconnaissance et de mon affection,*

A Monsieur le PROFESSEUR ALBERT GORIS
Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de
Pharmacie de Paris,
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

*En témoignage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.*

A Monsieur le PROFESSEUR RENÉ FABRE
Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie et
à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine du
Travail de la Faculté de Médecine de Paris,
Pharmacien en Chef du Groupe Hospitalier
Necker-Enfants-Malades,
Conseiller sanitaire technique, chargé de la Direction des
Laboratoires de l'Académie de Médecine et du
Ministère de la Santé Publique,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Hommage de profonde gratitude.

A Monsieur le PROFESSEUR Agrégé BEDEL

Hommage respectueux.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Le sujet de Thèse que nous avons traité, ne nous enthousiasma pas outre mesure lorsqu'il nous fut proposé par M. le Professeur GORIS.

La chronique et la satire, en effet, n'ont pas épargné les clystères, dont l'administration était l'apanage de nos ancêtres : les Apothicaires, et dont les suppositoires sont une forme perfectionnée. Le règne des clystères est quelque peu déchu, celui des suppositoires et des ovules paraît, au contraire, monter à son apogée.

Le sujet est donc actuel. Il est ancien aussi. Nous verrons, en effet, qu'il n'y a pas très loin des « *Margerarta* » de la thérapeutique israélite, des « *Balanus* » de Galien ou des « *Pessarium* » d'Hippocrate, aux suppositoires ou aux ovules de nos jours.

La matière apparaît donc vaste.

Nos préventions sont, à la vérité, très vite tombées. Le sujet s'est révélé, pour nous, plein d'intérêt. Les recherches bibliographiques, nous ont procuré des heures délicieuses, dans le calme bénédictin de la bibliothèque, si riche et si accueillante, de notre Faculté. Cela nous a reposé des tribulations de la vie professionnelle.

Vous avons pu même en tirer un enseignement qui dépasse le cadre de notre thèse. Il est essentiel, et ce n'est malheureusement plus l'usage, que le pharmacien étudie, avec les moyens de son officine, les formes pharmaceutiques couramment prescrites. Si les prescriptions magistrales font place, de plus en plus, aux formes spécialisées, n'est-ce pas un peu, parce que les pharmaciens n'ont pas observé, avec autant de minutie qu'autrefois, la règle du « *fac secundum artem* » ?

Ayant à étudier les suppositoires et les ovules, nous avons constaté qu'il n'existait aucun travail d'ensemble, sur ce sujet. Nous avons voulu, tout d'abord, faire un bref historique ; il nous a fallu remonter jusqu'à Hippocrate, avant d'en venir aux Pharmacopées françaises et étrangères, actuellement en vigueur. Cette étude historique devait mettre en relief l'évolution des usages thérapeutiques de ces deux formes pharmaceutiques. Si, les premiers thérapeutes n'attendaient qu'une action locale des suppositoires et des ovules, la médecine moderne fait, de plus en plus, appel à eux pour des traitements s'appliquant à l'organisme tout entier.

Cette observation nous a amené à faire l'étude de l'action des suppositoires et des ovules et à examiner le problème de l'absorption rectale et de l'absorption vaginale. Question particulièrement délicate, en raison des difficultés que nous avons rencontrées, pour l'expérimentation sur l'animal, et qui nous ont obligé, après de nombreux essais infructueux, à expérimenter sur nous-mêmes ou sur des sujets bénévoles. C'est pourquoi nous avons dû borner, sur ce point, notre travail à l'étude de deux médicaments. Nous avons choisi la quinine et le véronal, le premier, en raison de la fréquence de sa prescription et des controverses que son emploi, en suppositoires, a suscitées ; le second, pour une étude particulière de son élimination, lorsqu'il est absorbé par voie rectale.

Ayant ainsi précisé le mode d'action des suppositoires et des ovules, nous avons consacré une partie importante de notre travail à l'étude de ces formes pharmaceutiques elles-

mêmes. Un premier problème se posait : celui des excipients. Après avoir écarté un grand nombre de formules d'excipients proposées par divers auteurs, nous avons étudié plus spécialement, le beurre de cacao, soit seul, soit mêlé à d'autres substances (axonge, cire, lanoline, cholestérine) la masse glycérine-gélatine, les mélanges à base d'agar-agar, etc.

Nous avons alors examiné les modes opératoires, indiqués pour la préparation des ovules et des suppositoires, tant dans les officines que dans l'industrie et nous en avons fait l'examen critique, étayé par nos recherches personnelles.

La description des appareils utilisés pour la préparation des suppositoires et des ovules, nous a paru justifier un chapitre spécial et nous tenons à remercier les Laboratoires qui ont bien voulu nous permettre de nous documenter sur place, en nous faisant visiter leurs installations et assister aux différentes étapes de la fabrication.

Nous avons ensuite abordé le problème de la conservation des ovules et des suppositoires.

De l'ensemble de notre travail, nous avons enfin tiré un certain nombre de conclusions.

Voici, en définitive, le plan que nous avons adopté, pour la présentation de ce travail :

Introduction.

Première Partie. — Historique.

- I. — LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES, AVANT 1816.
- II. — LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES, DANS LES DIFFÉRENTES ÉDITIONS DE LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE.
- III. — LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES, DANS LES PHARMACOPÉES ÉTRANGÈRES.
- IV. — LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES DANS LA THÉRAPEUTIQUE MODERNE.

Deuxième Partie. — **Action des Suppositoires et des Ovules.**

V. — ACTION DES SUPPOSITOIRES.

- 1° Anatomie du rectum.
- 2° Absorption rectale.
- 3° Mode d'action des suppositoires.
- 4° Posologie des médicaments administrés par suppositoires.

VI. — ACTION DES OVULES.

- 1° Anatomie du vagin.
- 2° Absorption vaginale.
- 3° Mode d'action des ovules.

VII. — ETUDE DE L'ADMINISTRATION DE LA QUININE, PAR SUPPOSITOIRES.

VIII. — ETUDE DE L'ADMINISTRATION DU VÉRONAL, PAR SUPPOSITOIRES.

Troisième Partie. — **Etude des Formes Pharmaceutiques : Suppositoires et Ovules.**

IX. — CARACTÈRES GÉNÉRAUX.

X. — POIDS ET FORMES DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES.

XI. — ETUDE DES EXCIPIENTS.

XII. — MODES OPÉRATOIRES EMPLOYÉS POUR LA PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES.

XIII. — ETUDE DES SUPPOSITOIRES A LA GLYCÉRINE.

XIV. — ETUDE DE LA PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES DE CHLORAL.

XV. — ETUDE DE LA PRÉPARATION DES OVULES AU TANIN.

XVI. — MATÉRIEL UTILISÉ POUR LA PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES.

XVII. — ESSAIS DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES.

XVIII. — CONSERVATION DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES.

APPENDICE.

Conclusions.

Qu'il nous soit permis, d'exprimer notre grande reconnaissance à M. le Professeur GORIS qui nous a proposé le sujet de cette thèse et qui, avec son affectueuse et coutumière sollicitude, nous a prodigué ses conseils éclairés avec tant de bienveillance. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et de notre entier et respectueux dévouement.

Nous sommes particulièrement heureux de remercier M. le Professeur R. FABRE, qui, outre l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie du Jury de cette thèse, nous a si souvent guidé et encouragé dans notre tâche professionnelle. Nous lui en sommes profondément reconnaissant.

A M. le Professeur Agrégé BEDEL, qui a bien voulu lire notre travail et faire partie de notre Jury, nous adressons l'hommage de notre vive gratitude.

Nous n'aurions garde d'oublier ceux qui, à un titre quelconque, nous ont permis de mener à bien ce travail. Nous tenons à remercier tout particulièrement Mlle Marie-Thérèse REGNIER, Pharmacien Supérieur, Licenciée ès Sciences, dont nous avons guidé les premiers pas dans la carrière pharmaceutique et qui a bien voulu, pendant plusieurs années, apporter à son ancien Maître de stage, la collaboration la plus dévouée, lui permettant ainsi de s'évader parfois des soucis absorbants de la pratique pharmaceutique.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie nous adressons nos hommages reconnaissants.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE



Pour narrer congrûment la véridique histoire
Du cône suppositoire
Et ne rien exprimer qui soit attentatoire
À la saine vertu de mon noble auditoire
O Pudeur ! — à genoux et les bras mis en croix
Je te prie, en tremblant, des larmes dans la voix
De jeter sur mon front ton voile... à petits pois
Sous lequel on peut rire et rougir à la fois.

(L.-G. TORAUDE. — *Les Galéniennes*).

CHAPITRE PREMIER

**LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES
AVANT 1816**



A. - Suppositoires

Les suppositoires sont, à n'en pas douter, une des plus anciennes formes pharmaceutiques et il est permis d'affirmer que leur origine remonte à la plus haute antiquité. Ils étaient employés concurremment avec les lavements. Si nous en croyons la légende, une certaine cigogne aurait inventé le lavement, en puisant avec son bec, de l'eau de la mer, qu'elle s'introduisait ensuite dans le rectum. L'homme, ainsi, n'aurait fait que copier et perfectionner le geste de l'animal. L'histoire est muette sur la découverte des suppositoires.

La thérapeutique israélite utilisait déjà des « suppositoires à base d'argent », dits « *Margerarta* » [112]. Hippocrate mentionne fréquemment les suppositoires qu'il nommait d'ailleurs du terme grec : *βαλανος*, gland en raison de la forme qu'ils avaient alors. Il semble que le mot suppositoire n'apparut que vers le xvi^e siècle. Nous lisons à ce sujet dans la Pharmacopée Universelle de LEMERY (1763) [78] : « *Suppositorium*, suppositoire, *a supponere*, substituer, parce qu'on s'en sert en place d'un lavement » ; puis plus loin : « Ils ont été inventés pour suppléer au défaut des lavements, pour lesquels plusieurs personnes ont de la répugnance, aussi le mot de suppositoire vient du verbe latin *supponere* qui signifie substituer ou mettre une chose à la place d'une autre. »

De nombreuses formules de suppositoires données par Hippocrate [58] prouvent que cette forme pharmaceutique

était très usitée. Ces formules sont du reste curieuses, certaines ont peu varié et sont encore prescrites actuellement, sans grande modification ; tels sont, par exemple, les suppositoires de bile contre la constipation.

« L'enfant de Python à Pella, relate Hippocrate [62], fut
« tout d'abord pris d'une fièvre violente avec beaucoup de
« somnolence et perte de la parole ; il y avait du sommeil,
« ventre resserré pendant tout le temps. Le suppositoire
« fait avec de la bile procura des selles abondantes et sur
« le moment les accidents diminuèrent ».

Nous trouvons également des suppositoires contre les hémorroïdes où rentrent de l'alun et de la noix de Galle :

« Si vous voulez traiter les hémorroïdes avec les supposi-
« toires, prenez l'os de la sèche, un tiers de molybdène,
« de l'asphalte, de l'alun, un peu de fleur de cuivre, de la
« noix de Galle, un peu de vert de gris ; versez là-dessus
« du miel cuit, faites-en un suppositoire allongé et appli-
« quez-le jusqu'à ce que les hémorroïdes aient disparu. »
[64].

Ces formules ont été évidemment quelque peu perfectionnées depuis près de deux mille ans. Mais les suppositoires à base de bile sont encore employés et les astringents forment encore la base active de nombreux suppositoires antihémorroïdaux.

D'autres formules de suppositoires sont assez curieuses et suscitent notre surprise, c'est ainsi que l'on employait des suppositoires chauds.

Contre l'inflammation du rectum, Hippocrate [66] conseille : « Faites un suppositoire long et le chauffant au feu.
« donnez-lui la forme avec les doigts ; alors introduisez-le
« bien chaud dans le fondement ; on oindra les parties
« extérieures avec du cérat et on appliquera un cata-
« plasme fait d'ail cuit dans du vin noir coupé d'eau.
« Après avoir retiré le suppositoire, vous ferez prendre un
« bain de siège chaud. »

Ce n'est pas sans un certain étonnement que nous voyons un même suppositoire employé plusieurs fois et surtout l'emploi du soufflet de forge, en cas d'insuccès

« On fera avec du miel seul, un suppositoire long de dix
« doigts, on enduira l'extrémité avec de la bile de taureau ;
« ce suppositoire sera introduit et deux et trois fois jusqu'à
« ce que tous les excréments calcinés dans le rectum soient
« expulsés. Si cela réussit on fera prendre un lavement,
« sinon on prendra un soufflet de forge et on introduira
« l'air dans le ventre. »

Remarquons que le miel cuit sert de support au médicament dont on l'enduit extérieurement. On utilisait d'ailleurs également des supports solides, en corne par exemple, que l'on trempait dans des médicaments. Pour le traitement des fistules anales, Hippocrate [65] prescrit : « Met-
« tez dans le rectum un suppositoire en corne enduit de
« terre cimoliée et laissez les choses à elles-mêmes. Quand
« le patient ira à la selle, il ôtera le suppositoire et le
« remettra, jusqu'à ce qu'on arrive au cinquième jour. Au
« sixième tirez-le tout hors de la chair et ôtez-le. Puis,
« pilez de l'alun, remplissez-en le suppositoire, mettez-le
« dans le rectum et laissez l'y jusqu'à ce que l'alun de-
« vienne humide. »

Pour lâcher le ventre des enfants, on trouve :

« Mettre en suppositoire de la laine non lavée, trempée
« dans du miel ; si l'enfant est plus grand, pilez l'intérieur
« des poireaux et mettre en suppositoires. »

Si l'enfant a de la gêne respiratoire :

« ... faire des suppositoires : miel une cotyle, anis un
« oxybaphe, asphalte deux drachmes, bile de bœuf, trois
« drachmes de myrrhe, une potion d'élâtérion ; faire cuire
« dans un vaisseau de cuivre, mêler de la graisse d'oie et
« quand on va s'en servir, oindre les suppositoires avec
« de la graisse d'oie molle » [68].

Citons pour terminer les « suppositoires faits avec un mélange de graisse d'oie » conseillés aux femmes ne pouvant avoir de rapports conjugaux.

Il nous a paru intéressant de nous étendre, un peu, sur les formules d'Hippocrate, lesquelles nous montrent que le suppositoire était constitué par un support ou porte-remèdes, que l'on enduisait d'un médicament approprié.

Qu'il soit fait de miel ou de corne, la substance même du support n'entre pas en jeu, elle n'a pas à agir. D'autre part les suppositoires étaient généralement destinés, soit à une action laxative, soit à une action locale : maladies du rectum, hémorroïdes. Hippocrate préconisait même des suppositoires vaginaux.

DIOSCORIDE (79 après J.-C.) [37] prescrivait des suppositoires. RUFUS D'EPHESE, qui aurait vécu vers l'an 150 après Jésus-Christ, consacre dans ses œuvres un chapitre important aux suppositoires. Il conseille d'employer les suppositoires pour les malades qui, en raison de leur faiblesse, ne peuvent pas supporter les lavements « tantôt « à cause des matières dures se trouvant dans le rectum... « mais surtout dans les cas de fièvres très fortes, ainsi que « pour ceux chez qui la matière tend à remonter et sur lesquels l'emploi du lavement produit un effet contraire ». On préparera les suppositoires de diverses façons, par exemple avec du miel cuit « pour les personnes dont la respiration est embarrassée ». On mélange encore « du thym « pilé avec du miel, de l'absinthe ou de l'aurone, ou encore « de la bouillie chaude avec du miel (particulièrement efficace contre les helminthes) ou enfin de l'hysope, du thym « origan (origan de bouc) et de la fleur de thym avec du « miel (remède utile en cas d'inversion de l'estomac) des « baies de genéva mélangées avec de la résine sèche ou avec « du miel cuit, du pyrèthre avec de la résine sèche, de la « centaurée avec de la poix et de la cire, tous suppositoires « d'un bon effet en cas de relâchements des parties »... « On peut à la place du miel, employer la résine sèche « ou de la poix ou des figues grasses hachées ou bien « encore du raisin sec sans les pépins, ou du savon. Le « meilleur suppositoire est celui que l'on compose avec des « feuilles encore vertes de mercuriale broyées, pétries et « desséchées ».

GALIEN (131 à 200) donne des formules semblables. Beaucoup plus tard nous trouvons mention des supposi-

toires dans de nombreuses prescriptions d'AVICENNE (980 à 1037). Les suppositoires étaient souvent enfermés dans un morceau de vieux lin qui permettait de retirer la masse non dissoute. Les prescriptions de GALIEN et d'AVICENNE restèrent d'ailleurs en vogue jusqu'au xvi^e siècle. Tous les ouvrages de médecine ou de pharmacie de cette période donnent des formules de suppositoires.

L'usage des suppositoires paraît en rapport avec la vogue des clystères et la littérature médicale du xvi^e siècle donne de très nombreuses formules de suppositoires. Louis XIII, dit-on, prit en un an trois cent douze lavements et Louis XIV presque autant. C'était l'époque où Argan prenait douze et vingt lavements par mois et où sur la fameuse note d'apothicaire de M. FLEURANT, nous voyons figurer « un petit clystère insinuatif, préparatif et emollient, pour
« amollir, humecter et rafraîchir les entrailles de mon-
« sieur », puis, « un bon clystère détersif, composé avec
« catholicon double, rhubarbe, miel rosat et autres, suivant
« l'ordonnance, pour balayer, laver, nettoyer les entrailles
« de monsieur ».

Dans le Trésor Universel des Pauvres et des Riches, par Jean LIEBAUT [83], médecin de Paris (1651) nous trouvons :
« contre les veilles, on fera un suppositoire avec opium et
« miel violat »....

... « Contre le ventre paresseux, un suppositoire de savon
« dur, enduit de beurre et de poudre de sel gemme, ou un
« grain de sel mis au fondement »....

... « Contre les hémorroïdes, un suppositoire fait de cé-
« ruse, hypocistis, jus de pruneau sauvage, plomb brûlé,
« colophane, et ajoutant des poils de lièvre brûlés
et plusieurs autres formules.

Dans la Pharmacopée Royale, Galénique et Chimique (1682) Moyse CHARAS [21], définit ainsi les suppositoires :
« Médicaments solides, de la longueur et de la grosseur à
« peu près du petit doigt, arrondis et faits presque en pyra-
« mide. Ils ont été inventés pour la commodité des per-

« sonnes qui ne peuvent pas prendre des clystères ou qui
« ont de la répugnance ou dont la maladie ou la constitu-
« tion ne le permettent pas. Etant introduits et gardés un
« peu de temps dans le fondement, ils lâchent le ventre
« et donnent du soulagement à ceux qui en ont besoin. La
« matière ordinaire des suppositoires est le miel commun
« cuit en une consistance solide et qui puisse se casser,
« étant refroidi. On en fait de petites quilles de la lon-
« gueur du doigt et on les roule sur une platine huilée, tan-
« dis que le miel est encore chaud. On ajoute quelquefois
« au miel commun du sel marin en gemme ou de l'aloès
« ou de la coloquinte en poudre ou quelque bière ou quel-
« que autre électuaire laxatif. On se contente aussi quelque-
« fois de suppositoires faits de savon coupé en petite pyra-
« mide, puis huilés pour les mieux introduire dans le fon-
« dement ; il y en a d'autres qui y introduisent des musca-
« dins au lieu de suppositoires. »

Nous avons tenu à reproduire en entier cet article de Moyse CHARAS [21], car il résume parfaitement ce qu'étaient les suppositoires à cette époque. C'étaient des laxatifs à base de miel et de poudres ou drogues douées de mêmes propriétés. Il ne parle pas des suppositoires calmants, cités pourtant par Jean LIEBAUT ; leur emploi ne devait pas être encore très courant.

Dans son Dictionnaire pharmaceutique (1695) de MEUVE [95] signale les suppositoires comme médicaments pour « lâcher le ventre ». « On les ordonne, dit-il, non seulement
« pour faire rendre les lavements qu'on garde trop long-
« temps, mais encore lorsqu'on est si pressé, qu'on a pas
« le loisir d'en préparer d'autres ; on s'en sert aussi lorsque
« le malade est trop faible et que la maladie ne permet pas
« de prendre un lavement. »

M. de MEUVE [95], distingue deux sortes de suppositoires, les uns dits « Eccoprotiques » qui sont « surtout familiers à la campagne » sont faits soit d'une substance solide, racine de mauve, tige de bette, d'arroche ou de chou, que l'on enduit de beurre salé ou de savon, soit d'une chandelle de cire ointe d'huile. Les autres sont des suppositoires

« artificiels » parce qu'ils se préparent selon l'art et sont à base de miel cuit et de poudres végétales.

Ainsi, jusqu'à la fin du xvii^e siècle les suppositoires sont encore constitués par un support solide que l'on enduit d'une substance grasse ou bien, par du miel cuit enduit ou mêlé à des poudres.

C'est dans les *Eléments de Pharmacie* de BAUME [7] (1762) que nous avons trouvé pour la première fois mention des suppositoires au beurre de cacao. Les suppositoires ont la consistance des emplâtres. Ils sont « calmants, anodins, « etc., mais les purgatifs sont d'un usage plus fréquent ; « on les rend plus ou moins purgatifs par les ingrédients « qu'on fait entrer dans leur composition. » La base des suppositoires est le suif, la graisse, la cire blanche ou jaune, le miel épaissi. On fait quelquefois, ajoute l'auteur « des suppositoires avec du beurre de cacao tout pur ; on « met pour cela du beurre de cacao dans un mortier de « marbre, qu'on a chauffé avec de l'eau chaude, on pile « le beurre de cacao avec un pilon qu'on a échauffé en « même temps, jusqu'à ce qu'il se réduise en une pâte « solide, qu'on puisse manier, alors on roule cette pâte « sur une feuille de papier, pour en former un rouleau... »

LEMERY [78] dans sa *Pharmacopée Universelle* (1763) ne parle pas de beurre de cacao, il mentionne seulement les suppositoires de miel et sel marin dont il donne la formule et le mode opératoire, les suppositoires de savon, etc.

Il en est de même de J. ASTRUC [2] médecin consultant du Roi, qui, dans son *Traité des Maladies des femmes* (1763) ne cite que les suppositoires au miel cuit, additionnés de diverses substances.

Arnaud de NOBLEVILLE [100], dans le *Manuel des Dames de Charité* (1765) donne des formules de suppositoires avec leur mode de préparation. Nous y trouvons tout d'abord le suppositoire simple ou commun qui est constitué par un morceau de bette ou poirée, convenablement taillé et que l'on frotte d'huile ou de miel avant l'emploi, ou encore par du savon ou du miel cuit additionnés d'un demi-gros de sel

commun par suppositoire. Puis il indique les formules suivantes :

Suppositoire composé et purgatif :

« Prenez de la poudre de Jalap un scrupule.
 « Prenez du sel commun douze grains.
 « Mêlez le tout avec un peu de miel que vous ferez cuire
 « en consistance requise ».

On peut rendre ces suppositoires plus actifs en augmentant la dose de Jalap ou en ajoutant d'autres poudres purgatives.

Suppositoires contre les ascarides ou petits vers blancs (1)

« qui sont souvent logés dans le fondement des enfants.
 « Prenez du lard macéré dans l'eau froide, pour diminuer
 « la salure. Taillez-le en suppositoire et introduisez-le dans
 « le fondement. »

Dans son Dictionnaire portatif de médecine (1793) J.-F. LAVOISIEN [75], Maître en chirurgie à Eu, parle également des suppositoires à base de miel cuit ou faits avec du savon ou un « tronc de poirée » ; il ne mentionne pas le beurre de cacao.

Il semble que les suppositoires furent moins en honneur au début du XIX^e siècle, l'abus des clystères leur avait porté un sérieux préjudice. MERAT et de LENS [94] constatent du reste que « l'on néglige trop l'emploi des suppositoires dont les anciens se servaient plus que nous ». Ils ajoutent : « On a proposé d'y faire entrer les corps qui agissent trop activement sur l'estomac et de faire ainsi le rectum, le siège des médications. On peut à la vérité produire ainsi la plupart des effets qu'on obtient des substances ingérées et on y a parfois recours ; mais ce résultat, outre qu'ils est moins sûr, aurait besoin d'être étu-

1. Les ascarides, dont il est question, sont vraisemblablement des oxyures.

« dié, quoi qu'on sache en gros, qu'il faut une dose plus
« forte de médicaments pour agir sur le rectum que sur
« l'estomac. »

Un auteur anglais a écrit que la décade 1840-1850 fut celle de la renaissance du suppositoire (et ce titre comprenait ovules et bougies). En 1840 un praticien anglais, le Dr OSBORNE [103] exposa dans la « *London Medical Gazette* » la valeur des suppositoires. Quelques années plus tard, Sir James Y. SIMPSON [121] commence à prescrire des ovules ayant comme base la cire et l'axonge. Il publia ses observations en 1848. En 1850, A.-B. TAYLOR [126], de Philadelphie suggéra l'emploi du beurre de cacao comme excipient.

Les différentes éditions des Pharmacopées française et anglaise reflètent du reste ces progrès. La base gélatinée avec la glycérine ne fut introduite qu'à la fin du xix^e siècle par CHAUMEL [22]. Nous verrons au chapitre suivant l'évolution des suppositoires dans les Pharmacopées.

B . - Ovules

L'origine des ovules se confond avec celle des suppositoires. On les appela d'abord pessaires (du grec *πεςσος* : plumasseau), puis suppositoires vaginaux et enfin ovules, en raison de leur forme.

Dans le serment d'Hippocrate [59] que pronongaient les médecins nous trouvons cette phrase :

« Je ne remettrai à personne de poison, si on m'en demande ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion, semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. »

A cette époque les pessaires étaient donc déjà utilisés. Dans différentes parties de ses œuvres, Hippocrate [58] prescrit : « l'application de pessaires pour combattre les douleurs des parties sexuelles, après un accouchement et la fièvre. »

Quant aux formules, elles sont variées :

Chez une femme ayant un peu de tension dans les hypochondres et de la dyspnée « un pessaire odoriférant composé de farine et de myron (sorte d'huile parfumée) ayant été appliqué, il survint promptement une amélioration et la guérison » [60].

Une femme « fut soulagée d'une affection strangurique à l'aide d'un pessaire composé avec de la farine et de l'huile de roses » [61].

Les substances les plus variées étaient utilisées en pessaires.

« Si la matrice est remontée, sans être déviée, employez en pessaires les aromatiques qui échauffent en même temps.... »

« On emploiera en pessaires les médicaments échauffants, « c'est-à-dire ceux qui sont emménagogues, à savoir : la « bouse de vache, la bile de bœuf, la myrrhe, l'alun, le « galbanum et autres substances semblables ; on les em- « ploiera en quantité aussi grande que possible » [63].

On emploie les pessaires pour toutes les maladies des femmes : aménorrhée, métrorrhagie, hydropisie de la matrice, etc.

Hippocrate [63] nous indique également la manière de préparer et de placer les pessaires :

« On fera ainsi les pessaires, si l'on veut qu'ils soient « forts : faites cuire à demi du miel, jetez-y celles, parmi « les substances à pessaires écrites au livre, qui sont em- « ménagogues ; cela fait, disposez ces pessaires comme des « suppositoires, mais qu'ils soient longs et minces. La « femme sera couchée sur le dos ; on élèvera les pieds du lit « qui répondent aux pieds de la malade, puis on appliquera « le pessaire ; et on fera chauffer la partie, soit sur un pot « de chambre, soit sur tout autre ustensile, jusqu'à ce que « le pessaire soit fondu ; si l'on veut qu'il agisse plus « faiblement, on l'appliquera enveloppé dans un linge ».

Voici quelques formules provoquant les règles :

« Pessaires âcres qui amènent le sang : mêlez cinq can- « tharides avec de l'encens et de la myrrhe, faites cela « gros comme une noix de Galle et allongé ; entourez de « laine, roulez dans un linge fin, humectez avec de l'huile « d'Egypte blanche ou de l'huile de rose et appliquez en « pessaires. Autre : Prenez un bupreste entier s'il est petit, « la moitié s'il est gros, mêlez-le aux substances susdites « et appliquez-le de la même façon. Si vous voulez que la « préparation soit plus douce, jetez les buprestes dans du « vin, ajoutez du cumin d'Ethiopie, du séséli, de l'anis et « faites bouillir ; pour dix buprestes, mêlez un oxybaphe « d'huile : de tout le reste, il y aura une quantité égale ; « vous mêlerez de la myrrhe et un peu d'encens, vous pren- « drez de cette préparation une poignée et vous l'appli- « querez en pessaire, comme il a été dit plus haut, etc. » [67].

Dioscoride [37] parle aussi en divers endroits, des pessaires. C'est ainsi que, parlant des glands du chêne, il écrit : « On les broie et on les met en pessaires pour restreindre le flux immodéré des lieux secrets des femmes », a propos de l'amomum, il dit « si on en use en pessaires ou « ès bains, où les dames se font asseoir, il est fort bon « aux défauts de la matrice. »

Les auteurs qui ont traité des suppositoires mentionnent généralement les pessaires ; voici ce qu'en dit Moyse CHARAS [21], dans sa Pharmacopée :

« On comprend sous le nom de pessaire, généralement « pris, tous les remèdes non liquides qu'on peut introduire dans les parties naturelles des femmes; mais par « le mot de pessaire, étroitement pris, on entend une sorte « de médicament assez solide, de la longueur du doigt et « quelquefois un peu plus gros, que l'on introduit dans les « parties naturelles, après en avoir attaché l'extrémité avec « un petit ruban. »

Les pessaires doivent être faits « quasi en pyramide, « ronds et fort unis, pour empêcher qu'ils ne blessent les « parties ».

Ces pessaires sont surtout employés pour provoquer les règles ou les arrêter si elles sont trop abondantes. Ils sont faits de « quelque bois léger et poli ou de quelque morceau « de liège bien uni recouverts d'un fourreau de velours ou « de soie dont les coutures ne puissent blesser. » Ces pessaires sont enduits d'un liniment ou d'un mélange approprié. Ce sont parfois de simples nouets d'étoffe « ceux des « filles étant plus petits que ceux des femmes ».

Notons également ceci :

Pour les descentes de matrice « on emploie aussi des « anneaux de cire blanche ou de liège, enduits de la même « cire, de la grosseur d'un doigt médiocre et fort resserrés « dans leur milieu, qu'on met en travers et de plat, dans « les parties naturelles, en sorte que le trou de l'anneau « se trouve situé au milieu du cou de la matrice et en état « de donner passage aux humidités qui peuvent en sortir. »

Nous voyons donc déjà une distinction entre les appareils auxquels on donne actuellement le nom de pessaires et les ovules qu'à l'origine on désignait aussi sous le même nom de pessaires.

De MEUVE [95], dans son Dictionnaire pharmaceutique LEMERY [78] dans sa Pharmacopée Universelle, parlent aussi des pessaires (*pessarium* ou *pessus* ou *nascala*), bâton de la grosseur et de la longueur du doigt, que l'on place dans l'orifice de la matrice ; un fil y est attaché pour permettre de les retirer plus facilement. Même définition dans les Eléments de Pharmacie de BAUME [7] : support solide enduit de substances médicamenteuses.

Mais, si nous en croyons J. ASTRUC [3], l'usage des pessaires commençait à décroître ; il écrit, en effet :

« On doit porter le même jugement des pessaires émol-
« lients dont on se servait autrefois. On les faisait avec
« des feuilles de plantes émollientes bouillies dans l'eau,
« hachées bien menu, ou réduites en pâte et enveloppées
« dans une toile fine ou avec la décoction ou le suc des
« mêmes plantes dont on imbibait du coton, plié dans une
« toile claire ou un simple rouleau de linge à demi-usé,
« mais il est rare qu'on s'avise d'en faire usage aujour-
« d'hui. »

Dans plusieurs parties de son traité [3], [4], il parle des pessaires comme des remèdes qui étaient fort usités *autrefois* ; il en donne cependant de nombreuses formules.

Dans le Dorvault, édition 1844 [38], à l'article « Bougies », l'auteur note : « Nous avons vu chez un confrère
« des bougies urétrales et d'autres vaginales (celles-ci
« grosses et longues comme le pouce, creuses) faites avec
« gélatine et gomme. Elles sont moulées, transparentes,
« flexibles et se dissolvent au lieu d'application. On peut
« y faire entrer des substances médicamenteuses telles que
« du chlorure de zinc, du sublimé corrosif, du calomel. »

Nous avons noté cela car nous voyons apparaître la gélatine, et une masse, devant fondre au lieu d'application, remplacé le support solide ou le sachet d'étoffe. Mais ce sont des bougies creuses, à l'intérieur desquelles sont pla-

cées les substances médicamenteuses qui ne sont pas encore incorporées à la masse.

Dans la même édition, à l'article « Suppositoires » nous lisons :

Suppositoires vaginaux du D^r Gaudriot :

« Remède breveté pour les écoulements blennorrhagiques du vagin ». Ils ont la formule suivante :

Chlorure de zinc liquide	V gouttes
Sulfate de morphine	0 g., 025
Mucil. adragante	6 g.
Sucre pulv.	3 g.
Amidon	9 g.

« Mêlez exactement et moulez de façon que le suppositoire soit creux et n'ait que 2 mm. d'épaisseur. »

« Ces suppositoires ont exactement la forme d'une boule de Nancy, ovale et aplatie et sont munis à une extrémité d'un petit ruban qui sert à les tenir ».

« Autrefois on faisait des suppositoires vaginaux qu'on nommait pessaires, ces suppositoires qui pourraient encore être utilisés aujourd'hui étaient une sorte de cylindre creux, comme un doigt de gant, fait de toile fine ou de taffetas et rempli de poudres ou autres substances médicinales. »

Dans l'édition de Dorvault de 1847 [39], nous trouvons du reste une formule de pessaires emménagogues :

Zestes d'orange	} aa 6 g.
Racine d'angélique	
Safran	4 g.
Soucis	} aa 8 g.
Dictame de crête	

Faire une poudre pour 4 pessaires.

Néanmoins, le mot pessaire semble être le plus souvent remplacé par celui de suppositoires vaginaux et, comme pour les suppositoires ordinaires, le support solide ou le sachet tend à disparaître et à être remplacé par une masse

soluble. Cependant, dans l'édition de 1866 du Dorvault [40], nous trouvons encore « des pessaires emménagogues » prescrits par le D^r Duclos de Rouen, contre les leucorrhées opiniâtres et les ulcérations superficielles du col utérin. Ils sont constitués par des sachets cylindriques de mousseline grossière faits en forme de doigt de gant, fermés au moyen d'une coulisse et d'un fil et contenant un mélange de poudres médicinales (quinquina gris, ratanhia, sous-nitrate de bismuth, borax, calomel, belladone, opium).

Dans l'édition de 1872 du même ouvrage [41], nous trouvons la formule de la masse plastique gommo-gélatineuse, base des pessaires, bougies et suppositoires et dont l'inventeur serait un pharmacien de Paris, RAYNAL :

Gélatine	2 g.
Gomme	2 g.
Sucre	1 g.
Eau de roses	4 g.

Le présence d'eau de roses est une survivance des anciens pessaires qui étaient toujours parfumés par des essences ou des plantes odorantes.

Nous voyons donc les ovules se développant parallèlement aux suppositoires, mais il semble que leur usage était moins répandu, car le Codex fut longtemps sans les mentionner. Il est vrai, qu'à l'heure actuelle, des formes pharmaceutiques d'un emploi courant ne sont pas encore inscrites à la Pharmacopée.

CHAPITRE II

LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES DANS LES DIFFÉRENTES ÉDITIONS DE LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE

A. - Suppositoires

1° CODEX DE 1818.

Le Codex de 1818, *Pharmacopea Gallica* (et non plus *Pharmacopea Parisiensis*) ordonné en 1803 par la loi du 11 avril, terminé en 1816, mentionne, bien entendu, les suppositoires.

« Ils doivent avoir, y est-il écrit, la même consistance que le suif de mouton, leur grosseur varie ; façonnés en cône, tantôt ils sont de la grosseur d'une plume à écrire, tantôt ils sont aussi gros que le petit doigt.

« Le savon, le suif de mouton, l'huile concrète de semences de cacao, le miel épaissi et rendu ferme par la cuisson et amené à la consistance convenable, sont les matières dont on forme les suppositoires.

« Très souvent, avant de les introduire dans l'anus, on les plonge dans des liquides médicamenteux convenablement préparés pour cet usage. On doit façonner les suppositoires de savon avec un couteau.

« L'huile concrète ou beurre de cacao et le suif de mouton doivent être liquéfiés à une chaleur suffisante et être coulés ensuite dans des moules coniques de papier ou de carton. »

Préparation des suppositoires avec le miel.

« Miel-blanc ce qu'il faudra.
« Faites-le cuire promptement, dans un petit poëlon de cuivre, remuez-le sans cesse, jusqu'à ce que l'on appelle au cassé, c'est-à-dire qu'en le laissant tomber en petite

« quantité sur un corps froid, il devienne assez dur pour
« se briser. Alors, coulez dans des cônes de papier huilé.

« Quand le suppositoire sera froid, séparez-le du papier.

« Cette préparation ne se conserve pas longtemps, elle
« mollit en attirant l'humidité de l'air. »

Notons, en passant, que le Codex ne parle que de moules en papier et non de moules métalliques ; nous aurons occasion de revenir sur ce point.

2^e CODEX DE 1837.

Il se contente de donner, sur les suppositoires, des généralités très peu différentes de ce que nous avons vu au Codex de 1818. Nous n'y trouvons plus le détail de la préparation des suppositoires au miel cuit.

3^e CODEX DE 1866.

Nous trouvons trois formules de suppositoires et dans les généralités quelques précisions. Le volume des suppositoires est variable selon les prescriptions médicales. Ils sont faits avec le savon, le suif, le beurre de cacao ou le miel épaissi. Le beurre de cacao peut servir d'excipient à des substances douées de « propriétés énergiques ». Ainsi, pour la première fois, nous voyons le beurre de cacao n'être plus seulement un support.

Les suppositoires de savon sont taillés au couteau, ceux de suif ou de miel se préparent comme il a été indiqué au Codex de 1818.

Pour la première fois également, nous trouvons une précision quant au poids des suppositoires :

« Le poids ordinaire d'un suppositoire est de 5 grammes. »

Examinons maintenant les formules mentionnées.

768. — **Suppositoires au beurre de cacao.**

« *Suppositoria cum oleo cacao.* »

Beurre de cacao 30 grammes.

« Faites fondre à une douce chaleur et lorsque le corps
« gras sera sur le point de se figer, coulez-le dans six
« moules en papier ayant la forme d'un cône allongé. »

« En été, vous ajouterez au beurre de cacao un dixième
« de son poids de cire blanche. »

« Lorsque le médecin prescrit l'addition d'un extrait qui
« ne peut pas être pulvérisé, on délaye cet extrait avec la
« quantité d'eau suffisante pour lui donner la consistance
« sirupeuse et on ajoute au beurre de cacao convenable-
« ment refroidi ; on mélange exactement et on coule dans
« des moules. »

Remarquons tout d'abord l'addition de cire blanche,
point sur lequel nous nous étendrons longuement dans la
suite, et la façon d'incorporer un extrait aux suppositoires.

709. — **Suppositoires d'aloès.**

« *Suppositoria cum aloe.* »

Aloès en poudre très fine 5 grammes.

Beurre de cacao 45 grammes.

« Opérez comme pour les suppositoires de beurre de
« cacao et lorsque la masse sera suffisamment refroidie,
« mélangez-y avec soin l'aloès pulvérisé. »

« Faites, avec les proportions de matières indiquées ci-
« dessus dix suppositoires dont chacun contiendra cin-
« quante centigrammes d'aloès. »

710. — **Suppositoires d'extrait de ratanhia.**

« *Suppositoria cum extracto ratanhia.* »

Extrait de ratanhia 10 grammes.

Beurre de cacao 40 grammes.

« Pour dix suppositoires préparés en suivant le mode
« opératoire indiqué pour les suppositoires d'aloès ; cha-
« que suppositoire contient 1 gramme d'extrait de ra-
« tanhia. »

Notons la différence de préparation de ces deux for-
mules, avec le mode opératoire actuel.

CODEx DE 1884.

Reproduction exacte du Codex de 1863 avec pour seul
changement le poids des suppositoires qui est de 4 gram-
mes pour les adultes et de 2 grammes pour les enfants.
Les doses d'aloès et d'extrait de ratanhia restent toujours
respectivement de 0 g., 50 et 1 gramme par suppositoire.

CODEx DE 1908.

On désigne sous le nom de suppositoires des médicaments
de consistance solide, auxquels on donne la forme conique
ou ovoïde allongée, en les coulant ou en les comprimant
dans des moules appropriés.

On prépare les suppositoires avec le beurre de cacao,
qui sert d'excipient à des substances médicamenteuses :
poudres, extraits, etc. Le poids ordinaire d'un suppositoire
est de 3 grammes pour les adultes et de 2 grammes pour
les enfants.

Nous laissons de côté le mode opératoire indiqué par le
Codex, car nous aurons à y revenir au cours des chapitres
suivants.

Le Codex indique quatre formules de suppositoires :

Suppositoires d'aloès :

Aloès en poudre très fine	5 grammes.
Beurre de cacao	25 grammes.
Pour 10 suppositoires.	

Suppositoires de beurre de cacao :

Ils pèsent 3 grammes.

Suppositoires d'extrait de ratanhia :

Extrait de ratanhia desséché et pulvérisé 10 grammes.

Beurre de cacao 20 grammes.

Pour 10 suppositoires.

Suppositoires de glycérine :

(Formule modifiée par le supplément du Codex de 1926.)

Glycérine officinale 7 grammes 50.

Beurre de cacao 22 grammes 50.

Pour 10 suppositoires.

B. - Ovules

Les ovules ont figuré, pour la première fois à la Pharmacopée, dans l'édition de 1908.

Nous y trouvons :

Ovules à la glycérine simple :

Gélatine officinale lavée et séchée	10 grammes.
Eau distillée	30 grammes.
Glycérine officinale	60 grammes.

Ovules au tanin :

Gélatine officinale lavée et séchée	10 grammes.
Tanin	3 grammes.
Eau distillée	15 grammes.
Glycérine officinale	60 grammes.

Pour six ovules.

Dans le supplément du Codex de 1926, nous lisons :

Ovules à l'ichthyol :

Gélatine officinale lavée et séchée	7 grammes.
Ichthyol	3 grammes.
Eau distillée	30 grammes.
Glycérine officinale	60 grammes.

Pour six ovules.

Nous examinerons, plus loin, les modes opératoires.

CHAPITRE III

LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES DANS LES PHARMACOPÉES ÉTRANGÈRES

A. - Suppositoires

PHARMACOPEE ALLEMANDE (Edition 1926).

Suppositorien, Stuhlzäpfchen, vaginaltugen,
Suppositoria, globuli.

Les suppositoires et les ovules sont réunis sous la même rubrique, qui ne comporte d'ailleurs que des généralités, sans aucune formule spéciale.

Le poids des suppositoires est de 2 à 3 grammes, celui des ovules de 4 à 6 grammes.

PHARMACOPEE ANGLAISE (Edition 1932).

L'édition de 1914 de la Pharmacopée britannique indiquait sept formules de suppositoires avec, pour chacune d'elles, un mode opératoire détaillé. L'édition de 1932 se contente d'un article général indiquant le procédé de préparation ; il est suivi de l'indication des médicaments susceptibles d'être incorporés aux suppositoires, avec les doses à utiliser.

Suppositoires de glycérine :

Gélatine coupée en petits morceaux	14 grammes.
Glycérine	70 grammes.
Eau distillée	Q. S.

Placer la gélatine dans l'eau distillée, pendant 5 minutes, jusqu'à ce qu'elle soit bien imprégnée ; ajouter la glycérine. Porter au bain-marie et évaporer jusqu'à ce que le poids de la masse soit de 100 grammes.

Lorsque le produit a la consistance voulue, le couler dans des moules de 2, 4, 8 grammes ou toute autre grandeur demandée.

Chaque suppositoire contient 70 p. 100 de son poids de glycérine.

Suppositoires d'acide tannique :

Chaque suppositoire de 1 gramme contient 0 g., 20 d'acide tannique.

Suppositoires belladonés :

Chaque suppositoire de 1 gramme contient 0 g., 001 d'extrait liquide de belladone.

Suppositoires d'iodoforme :

Contenant chacun 0 g., 20 d'iodoforme.

Suppositoires de morphine :

Contenant chacun 0 g., 017 de chlorhydrate de morphine.

Suppositoires de phénol :

Contenant chacun 0 g., 067 de phénol.

L'excipient de ces suppositoires sera le beurre de cacao additionné d'environ 4 pour 100 de cire blanche.

Suppositoires composés de plomb :

Chaque suppositoire contient :

0 g., 20 d'acétate de plomb.

0 g., 067 de poudre d'opium.

Le mode opératoire indiqué pour la préparation de ces suppositoires est, à peu de chose près, celui qui était inscrit à l'édition de 1914 pour les suppositoires belladonés.

On triture intimement le médicament avec le beurre de cacao, puis on introduit dans des moules convenables.

On peut ajouter de la cire blanche au beurre de cacao pour les médicaments liquides ; la quantité sera plus ou moins grande selon les températures et les régions.

PHARMACOPEE BELGE (Edition 1930).

Suppositoires et ovules sont compris dans la même rubrique. Leur « masse véhiculaire » est la gélatine glycerinée ou le beurre de cacao additionné ou non d'une petite quantité de cire ou de lanoline.

La Pharmacopée belge indique seulement la préparation de ces deux masses et la façon d'y incorporer les médicaments.

Les suppositoires pèsent de 2 à 5 grammes et les ovules de 5 à 15 grammes.

Les suppositoires et ovules au beurre de cacao se préparent par pression ou par fusion. La pharmacopée indique le mode opératoire suivant :

« Les suppositoires et les ovules se préparent tantôt en « mélangeant intimement la substance médicamenteuse et « le beurre de cacao et en donnant, par compression, à « la masse obtenue la forme appropriée, tantôt en fondant « le beurre de cacao à une température aussi basse que « possible, incorporant la substance médicamenteuse au « moment où la masse est prête à se figer et en coulant le « mélange dans un moule préalablement huilé. »

« On peut utiliser des suppositoires creux. »

La masse de gélatine glycerinée s'obtient de la façon suivante :

Glycérine	7 parties
Gélatine	1 partie

« Immergez pendant quelque temps les plaques de gélatine dans une quantité d'eau suffisante pour les couvrir « complètement : retirez-les de l'eau et essuyez-les avec « soin. Mettez au bain-marie la gélatine ainsi préparée, « avec la quantité de glycérine prescrite et faites fondre ; « évaporez au bain-marie jusqu'à consistance convenable « et coulez dans des moules appropriés. »

« Les substances médicamenteuses seront dissoutes dans « un peu de glycérine et ajoutées à la masse au moment de « couler. »

La Pharmacopée belge ajoute les indications suivantes :

« Lorsque la prescription médicale ne fait pas mention
« de la dose de médicaments que doivent renfermer les
« suppositoires et ovules, on délivre les quantités ci-des-
« sous :

« 100 mg. d'acide salicylique, d'extrait de belladone.

« 500 mg. de bithyol, d'extrait de ratanhia, d'iodoforme.
« d'iodure de potassium, de résorcine, de salicylate de
« benzophényle. »

PHARMACOPEE DES ETATS-UNIS (Edition 1926).

Suppositoria - suppositoires : solides de poids variables, destinés à être introduits dans les « différents orifices du corps humain ».

Les véhicules habituellement employés sont le beurre de cacao, la glycérine gélatinée ou le stéarate de soude.

Voici le procédé général indiqué pour la préparation des suppositoires à base de beurre de cacao :

Prenez : substance médicamenteuse, quantité prescrite.

Beurre de cacao Q. S.

Réduire le médicament, s'il est solide, en une poudre très fine, ou, si c'est un extrait, le dissoudre dans un liquide convenable. Mélangez-le alors au mortier avec un poids égal de beurre de cacao râpé et incorporez le reste du beurre de cacao jusqu'à obtention d'une masse molle, homogène. Roulez la masse jusqu'à obtention d'un cylindre régulier. Divisez-le alors en un nombre voulu de parts égales, puis avec l'aide d'une spatule ou autre machine, donnez-lui la forme voulue. On peut opérer par compression à froid et c'est l'habitude, ou par fusion au bain-marie, sans dépasser 38°. Pour les suppositoires de chloral, phénol et autres substances qui se mêlent difficilement au beurre de cacao, ajouter 10 à 15 pour cent de cire mais le point de fusion ne doit pas dépasser 37°.

Suppositoires à base de gélatine-glycérine :

La glycérine-gélatine est préparée selon le mode habituel avec :

Gélatine	100 grammes.
Glycérine	100 grammes.
Eau	Q. S.

Lorsqu'on doit incorporer des substances médicamenteuses, on opère ainsi :

On mêle le médicament, s'il est solide et soluble dans l'eau ou la glycérine, ou si c'est un liquide miscible, avec une petite quantité d'eau et on ajoute une quantité suffisante de glycérine pour faire un poids égal à la moitié de la masse totale à obtenir. Puis on ajoute un poids égal de glycérine-gélatine, on coule la masse fondue dans des moules appropriés. Les suppositoires doivent être protégés contre l'effet de la chaleur, des moisissures et de l'air sec. On les conservera dans des endroits frais et en récipients clos.

Les suppositoires au beurre de cacao pèsent 2 grammes, ceux de glycérine-gélatinée, 4 grammes.

Suppositoires à la glycérine :

Glycérine	80 grammes.
Carbonate de soude monohydraté	2 grammes.
Acide stéarique	8 grammes.
Eau	10 grammes.

Pour 30 suppositoires.

Dissoudre le carbonate de soude dans l'eau et ajouter la glycérine. Placer au bain-marie et ajouter l'acide stéarique, chauffer jusqu'à ce que le liquide soit clair, laisser refroidir et couler.

PHARMACOPEE ESPAGNOLE (Edition 1930).

L'édition de 1915 de la Pharmacopée espagnole indiquait trois formules de suppositoires : à l'extrait de ratanhia (1 gr. par suppositoire), au beurre de cacao et les suppositoires de miel composés, à base d'aloès et de chlorure de sodium.

L'édition de 1930 n'indique plus de formule, mais seulement un mode opératoire général.

L'excipient des suppositoires, est-il indiqué, peut être le beurre de cacao, la masse glycérine-gélatine pour ovules, l'agar-agar ou le stéarate de soude. Les suppositoires se préparent soit par compression à froid, soit par fusion et coulage dans des moules. Les suppositoires ainsi préparés doivent fondre à la température du corps humain.

PHARMACOPEE HOLLANDAISE (Edition 1926).

Une seule formule est indiquée : celle des suppositoires à la glycérine. Les suppositoires pèsent 2 ou 3 grammes.

On utilise :

Gélatine 3 grammes.

Glycérine 30 grammes.

On ajoute de l'eau pour ramollir la gélatine, mais on chauffe pour que le poids total de la masse reste de 33 grammes.

PHARMACOPEE ITALIENNE (Edition 1929).

Le chapitre des suppositoires et ovules y est particulièrement développé, puisqu'il comprend dix formules dont cinq de suppositoires.

Les suppositoires doivent fondre vers 38°.

Les suppositoires ont la forme de cônes, leur longueur est de 2 à 5 centimètres, leur largeur de 1 centimètre à 1 cm., 5 et leur poids de 1 à 4 grammes. L'excipient est généralement le beurre de cacao et quelquefois la gélatine.

Suppositoires d'adrénaline et de stovaïne :

Solution d'adrénaline au 1/1000	3 grammes.
Stovaïne	0 g., 60.
Beurre de cacao	36 grammes.
Pour 12 suppositoires.	

Suppositoires de belladone :

On délaie 0 g., 24 d'extrait hydroalcoolique de belladone dans quelques gouttes d'eau glycinée et on ajoute le mélange à 36 grammes de beurre de cacao fondu, pour obtenir 12 suppositoires.

Suppositoires de belladone, opium et iodoforme :

Extrait d'opium	0 g., 24.
Extrait hydroalcoolique de belladone ..	0 g., 60.
Iodoforme	0 g., 60.
Beurre de cacao	36 grammes.
Pour 12 suppositoires.	

Suppositoires de glycérine :

On dissout à une douce chaleur :

15 grammes de stéarate de soude dans 85 grammes de glycérine, et on coule dans des moules préalablement enduits d'huile de paraffine.

Ainsi ces suppositoires, qui ne contiennent pas de gélatine renferment 85 p. 100 de glycérine.

Suppositoires de morphine :

Chlorhydrate de morphine	0 g., 120.
Beurre de cacao	36 grammes.
Pour 12 suppositoires.	

PHARMACOPEE MEXICAINE (Edition 1925).

Le volume des suppositoires varie selon les prescriptions médicales ; le poids est de 1 à 4 grammes, le plus souvent 2 grammes. Les excipients employés sont le beurre de cacao et la glycérine solidifiée.

Cette Pharmacopée ne donne aucune formule de suppositoires, mais elle indique le mode de préparation de la glycérine solidifiée.

On prend :

Gélatine	30 grammes.
Eau	450 cm ³ .
Glycérine 30°	1.000 grammes.

On coupe la gélatine et on la place dans un matras, on ajoute l'eau et on laisse macérer 3 heures. On ajoute alors la glycérine et on porte à l'autoclave à 105° jusqu'à dissolution de la gélatine.

PHARMACOPEE SUEDOISE (Edition 1925).

Elle ne renferme que des généralités, mais pas de formules.

Les suppositoires pèsent de 1 à 3 grammes et ont de 2 à 4 centimètres de longueur.

On utilise pour les préparer : lanoline, huile de ricin, huile d'olive ou cire.

PHARMACOPEE SUISSE (Edition 1934).

L'article « Suppositoires » a été notablement augmenté depuis l'édition précédente (1907).

La base normale des suppositoires est le beurre de cacao, auquel on incorpore des substances médicamenteuses. Leur poids est de 2 grammes, leur longueur de 3 à 4 centimètres.

L'emploi des suppositoires creux n'est permis que si la prescription l'indique expressément.

La masse pour suppositoires à la gélatine est la même que celle des ovules, sa formule est la suivante :

Gélatine	2 parties
Eau	4 parties
Glycérine	10 parties

(la formule indiquée par l'édition de 1907 ne comportait qu'une partie de gélatine.)

Suppositoires à la glycérine :

Ils contiennent environ 50 p. 100 de glycérine.

Dans l'édition de 1907, ces suppositoires étaient obtenus en dissolvant à chaud 1 partie de savon animal, dans 9 parties de glycérine. La formule actuelle est la suivante :

Beurre de cacao	50 parties
Glycérine concentrée (1)	50 parties
Lanoline anhydre	1 partie 25
Alcool	Q. S.
Esprit de savon de Hébra (2)	Q. S.

« Faites fondre la masse au bain-marie et faites des sup-
« positoires de 3 grammes en la coulant dans des moules
« appropriés et refroidis. Ces moules devront être préa-

1. La glycérine concentrée de la Pharmacopée helvétique est de la glycérine bidistillée, avec une teneur minimum de 98 p. 100 de propanetriol, son poids spécifique doit être de 1,260 à 1,266.

2. La formule de l'Esprit de savon de Hébra est la suivante :

Savon potassique	33 parties
Alcoolat de lavande	33 parties
Alcool ..	34 parties

« labilement humectés avec un mélange, à parties égales,
« d'alcool et d'Esprit de savon de Hébra. »

Suppositoires anti-hémorroïdaux :

Chlorhydrate d'éphédrine	0 p. 6
Menthol	1 p.
P. aminobenzoate d'éthyle	2 p.
Oxyde de zinc	5 p.
Sous-gallate de Bismuth	8 p.
Baume du Pérou	2 p.
Extrait fluide d'Hamamélis	3 p.
Lanoline	4 p.
Beurre de cacao	35 p.

« Triturez l'éphédrine, le p. aminobenzoate d'éthyle,
« l'oxyde de zinc et le sous-gallate de bismuth et incorpo-
« rez-le dans la moitié du mélange fondu de lanoline et de
« beurre de cacao, dans lequel on aura préalablement fait
« dissoudre le menthol. Ajoutez alors les autres compo-
« sants, ainsi que le reste du mélange des graisses. Faites
« des suppositoires de 2 grammes en coulant cette masse
« dans des moules appropriés et refroidis. »

Après ces deux formules, nous trouvons les indications suivantes, quant aux doses des médicaments à administrer par suppositoires.

« Les doses maxima indiquées pour les médicaments
« doués d'une action forte ou d'une action violente sont
« également valables, lorsque ces médicaments sont incor-
« porés dans des suppositoires. »

Enfin, il est recommandé de conserver les suppositoires à l'abri de la lumière et au frais.

B. - Ovules

Nous avons vu que dans certaines Pharmacopées, les suppositoires et les ovules sont réunis dans la même rubrique (Allemagne, Belgique, Etats-Unis).

PHARMACOPEE ESPAGNOLE (Edition 1930).

Trois formules sont inscrites ; elles ont toutes pour excipient la masse glycérine-gélatine dont la formule est la suivante :

Grenétine pure	120 grammes.
Eau distillée	250 grammes.
Glycérine	880 grammes.

Après avoir fait macérer la gélatine dans l'eau, on ajoute la glycérine et on chauffe à une température de 50 à 60°, en agitant de temps à autre jusqu'à ce que la gélatine soit fondue.

On place la masse dans un matras, que l'on porte à l'autoclave à 115° pendant 20 minutes, à deux reprises, à 48 heures d'intervalle. On passe à travers une mousseline et on chauffe de nouveau, jusqu'à ce que le poids total de la masse soit de 1.000 grammes.

Ovules à la glycérine-gélatine :

Glycérine-gélatine	80 grammes.
Glycérine	16 grammes.

Fondre la glycérine-gélatine au bain-marie, ajouter la glycérine, mêler et couler dans des moules, pour obtenir des ovules pesant chacun 15 à 16 grammes.

Ovules à l'ichthyol :

Ichthyol	3 grammes.
Glycérine	16 grammes.
Glycérine-gélatine	80 grammes.
Pour 6 ovules.	

Même procédé de préparation que pour les ovules à la glycérine-gélatine, en ajoutant, au moment de couler, la glycérine et l'ichthyol.

On préparera de la même façon, des ovules contenant :

Chlorhydrate de cocaïne	0 g., 05 par ovule.
Ergotine	0 g., 50 —
Extrait d'opium	0 g., 05 —
Extrait de belladone	0 g., 05 —
Iodoforme	0 g., 05 —

Ovules au tanin :

Agar-agar	2 g., 50
Eau distillée	50 g.
Glycérine	70 g.
Tanin	3 g.

Mettre l'agar-agar et l'eau distillée dans une capsule tarée et porter au bain-marie, en chauffant jusqu'à obtention d'un liquide homogène ; passer sur une mousseline et évaporer jusqu'à ce que la liqueur pèse 27 grammes. ajouter le tanin et quand il sera dissous, incorporer la glycérine, mêler exactement et couler dans des moules pour obtenir six ovules.

On préparera, de même, des ovules contenant 0 g., 50 d'extrait de ratanhia ou 0 g., 50 d'alun.

PHARMACOPEE ITALIENNE (Edition 1929).

La Pharmacopée italienne distingue les « *suppositori (coni anali)* » des « *suppositori (ovuli vaginali)* » ; ces derniers ont la forme d'œufs et pèsent de 10 à 15 grammes.

Cinq formules d'ovules y sont inscrites :

Ovules à l'acide tannique :

Gélatine	20 grammes.
Eau	20 grammes.
Glycérine	100 grammes.
Tanin	6 grammes.
Borax	6 grammes.

Masse pour 12 ovules.

Pour assurer leur conservation on les roule dans de la poudre de lycopode ; il en sera de même de tous les ovules suivants.

Ovules au sulfo-ichthyolate d'ammoniaque :

Gélatine	20 grammes.
Eau	20 grammes.
Glycérine	100 grammes.
Ichthyol	10 grammes.

Masse pour 12 ovules.

Ovules à l'ichthyol-belladone :

Même formule que précédemment, mais avec addition de 0 g., 05 d'extrait de belladone par ovule.

Ovules au protéinate d'argent :

Gélatine	10 grammes.
Eau	20 grammes.
Glycérine	100 grammes.
Protargol	6 grammes.

Masse pour 12 ovules.

Ovules à l'iodure de potassium :

Gélatine	20 grammes.
Eau	30 grammes.
Glycérine	90 grammes.
Iodure de potassium	6 grammes.

Masse pour 12 ovules.

PHARMACOPEE SUISSE (Edition 1934).

Elle ne donne pas de formules, mais simplement un mode opératoire. Sauf prescription contraire, la masse est formée d'un mélange de gélatine, glycérine et eau, à préparer selon la formule suivante :

Gélatine	2 parties.
Eau	4 parties.
Glycérine	10 parties.

« Faites ramollir la gélatine dans l'eau jusqu'à absorption complète de l'eau. Ajoutez la glycérine et faites dissoudre au bain-marie. Après dissolution, remplacez l'eau évaporée et mélangez soigneusement.

« Les médicaments prescrits sont incorporés dans la masse fondue, soit directement, soit en solution ou bien encore après trituration avec une substance appropriée. Coulez dans des moules en ayant soin que le médicament soit également réparti dans la masse.

« Sauf prescription spéciale, les boules vaginales doivent avoir un poids de 3 à 5 grammes et les ovules un poids de 8 à 10 grammes.

« Les boules et les ovules creux ne doivent être employés, que s'ils sont explicitement prescrits. »

Conservation à l'abri de la lumière, en récipients bien fermés et au frais.

Mêmes doses maxima que pour les suppositoires.

CHAPITRE IV

LES SUPPOSITOIRES ET LES OVULES DANS LA THÉRAPEUTIQUE MODERNE

Nous venons de voir ce qu'a été le suppositoire depuis Hippocrate jusqu'aux dernières éditions des Pharmacopées. Examinant les diverses formules, nous voyons que le suppositoire a surtout été utilisé comme laxatif ou purgatif : cône de savon ou suppositoires de beurre de cacao, de glycérine ou d'aloès de la Pharmacopée française. Toutefois, un certain nombre de formules montrent que le suppositoire était parfois employé pour le traitement de certains troubles pathologiques du rectum et surtout contre les hémorroïdes. Tels sont les suppositoires astringents d'Hippocrate ou ceux de ratanhia de la Pharmacopée. A l'action laxative et à l'action locale se bornait ce qu'on pensait pouvoir attendre d'un médicament introduit par la voie rectale et dans le Codex britannique de 1934 [128], on trouve encore comme définition du suppositoire : masse solide à laquelle on donne une forme telle qu'elle puisse être introduite par la voie anale et renfermant des substances médicamenteuses, destinées généralement à agir localement.

Pourtant, depuis quelques années, l'idée que l'on se faisait de l'action possible des suppositoires a évolué et on peut dire qu'il n'est guère de médicament que l'on n'ait essayé d'administrer par suppositoires. Les suppositoires cardiotoniques, antipyrétiques, analgésiques, sont maintenant d'emploi courant, les suppositoires d'arsénobenzol font partie des traitements antisypilitiques et les suppositoires à base de barbituriques donnent d'excellents résultats pour les anesthésies.

Nous pourrions multiplier les exemples montrant le développement qu'a pris, au cours de ces dernières années,

la forme suppositoire qui est devenue le mode habituel d'administration de certains médicaments.

Nous trouvons une évolution semblable, mais de moindre ampleur, pour les ovules. La plupart des formules sont destinées à avoir une action sur les organes pelviens. On trouve cependant des ovules, comme ceux à la folliculine, qui sont destinés à avoir non seulement une action ovarienne, mais à agir sur tout le système endocrinien.

Suppositoires et ovules sont donc des formes pharmaceutiques de plus en plus utilisées. Nous allons rechercher quelles raisons on a de préférer ce mode d'administration des médicaments, à la voie buccale, utilisée jusqu'alors presque exclusivement, ou à la voie hypodermique. Ceci nous amène à examiner le processus d'absorption des médicaments par voies rectale et vaginale et par conséquent à étudier, tout d'abord, l'anatomie de ces organes.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES

CHAPITRE V

ACTION DES SUPPOSITOIRES

Nous avons vu que l'on utilisait de plus en plus la forme suppositoire, soit pour combattre la constipation, soit en vue d'une action locale ou générale. On doit se demander par quels processus agit un médicament, introduit dans l'organisme par le rectum.

Pour répondre à cette question, il nous paraît indispensable d'étudier, tout d'abord, succinctement, l'anatomie du rectum et, plus particulièrement, les systèmes circulatoires veineux et lymphatique qui permettent aux substances médicamenteuses d'atteindre les différents organes. Nous pourrons alors examiner le problème de l'absorption rectale et voir comment agissent les suppositoires.

1^{re} ANATOMIE DU RECTUM

Le rectum, partie terminale du tube digestif, fait suite au côlon iléo-pelvien et se termine à l'anus. On y distingue deux segments, l'un supérieur ou pelvien, contenu dans la cavité pelvienne, l'autre inférieur, périnéal ou anal, compris dans l'épaisseur de la paroi inférieure du bassin ou périnée. La longueur totale du rectum est, chez l'homme adulte, de 12 à 15 centimètres, en moyenne, soit 10 à 12 centimètres pour le segment pelvien et 2 à 3 centimètres pour le segment périnéal.

Dans le canal anal, il faut distinguer deux parties : l'une cutanée, de 1 centimètre de hauteur environ, l'autre mu-

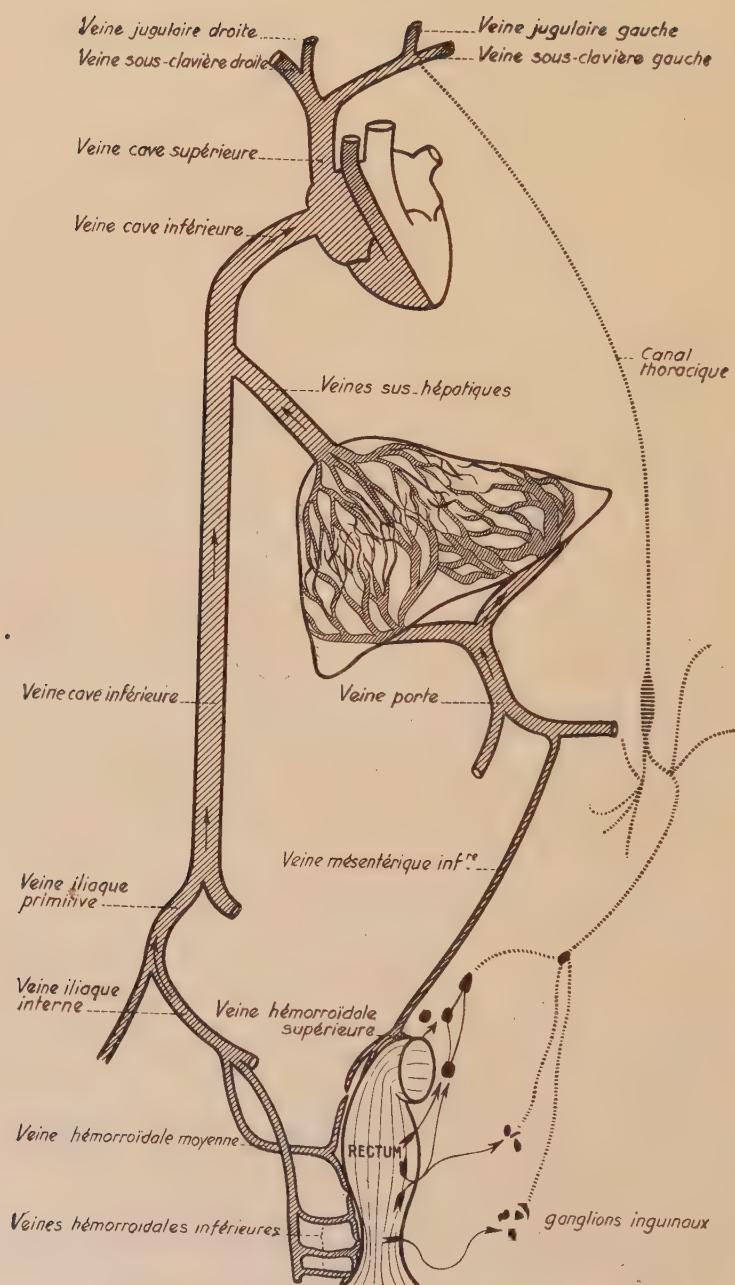


Fig. 1. — Schéma de la circulation veineuse et lymphatique du rectum.

queuse. C'est avec la partie muqueuse du segment périnéal que se trouvent surtout en contact les suppositoires. C'est donc principalement cette partie du rectum et sa circulation veineuse et lymphatique qui nous intéresseront.

Les veines du rectum sont les veines hémorroïdales supérieures, moyennes et inférieures. Alors que les veines hémorroïdales supérieures se jettent dans la veine porte par la petite veine mésentérique, les veines hémorroïdales moyennes et inférieures — qui, seules, nous intéressent puisqu'elles proviennent du riche plexus veineux du canal anal entourant la partie basse du segment pelvien — vont directement à la veine cave inférieure par les veines iliaques internes, sans passer par le système porte.

On voit déjà toute l'importance de cette constatation. Les veines qui font suite aux capillaires de l'estomac, de l'intestin, de la rate et du pancréas se réunissent en un gros tronc veineux : la veine porte qui pénètre dans le foie. Seule la portion basse du tube digestif échappe à la barrière hépatique.

Si on considère les lymphatiques du rectum, on peut distinguer également trois groupes, tous, par des relais différents, conduisent la lymphe dans le canal thoracique.

En résumé, le rectum offre trois voies d'absorption :

- 1° voie veineuse directe ;
- 2° voie lymphatique ;
- 3° voie veineuse par le foie.

Seules les deux premières voies sont à retenir puisque les suppositoires introduits dans le rectum, restent dans la région anale, l'absorption se faisant dans le secteur des hémorroïdales inférieures ou moyennes. D'où la conclusion du plus haut intérêt : **Les médicaments introduits en suppositoires arrivent dans la circulation générale comme s'ils avaient été administrés par injection intra-veineuse, c'est-à-dire sans avoir à franchir la barrière hépatique.**

Si on considère un même médicament administré dans un grand lavement, on voit qu'il n'en est plus ainsi, car celui-ci remontant assez haut dans le côlon ne pourra être absorbé que par les veines hémorroïdales supérieures ou par les mésentériques et traversera le foie. Le schéma d'absorption sera là, à peu de chose près, le même que par la voie buccale.

Nous avons comparé les effets des suppositoires à ceux de l'injection intraveineuse ; mais, avec les suppositoires, l'administration du médicament est lente et dure les 20 ou 30 minutes pendant lesquelles se fait l'absorption ; ceci est loin d'être un désavantage, la brutalité des injections intraveineuses étant souvent un inconvénient de ce mode d'administration.

Il faut se garder toutefois d'être trop absolu. Les veines hémorroïdales, en effet, s'anastomosent entre elles dans la tunique sous-muqueuse en formant le plexus hémorroïdal et réalisant une importante anastomose porto-cave. Le médicament n'échappe donc pas entièrement à la barrière hépatique ; mais néanmoins, la majeure partie de l'absorption se fera par le système cave.

2° ABSORPTION RECTALE

Nous venons donc de voir les voies ouvertes aux médicaments introduits dans le rectum, pour atteindre d'autres régions de l'organisme.

Le rectum, dans sa partie basse, est-il capable d'absorber les substances mises à son contact ? *A priori*, il est vraisemblable que les médicaments introduits en suppositoires, traversent, par osmose, la muqueuse rectale. Sont-ils ensuite entraînés par les voies veineuses ou lymphatiques dont nous avons vu la richesse dans cette région ? Les expériences précises effectuées à ce sujet ne permettent plus le moindre doute. Les praticiens savent depuis longtemps, et c'est un fait d'observation courante, que les douleurs pelviennes ou celles des voies urinaires sont calmées

par des suppositoires à l'extrait d'opium ou à l'extrait de belladone.

Péllissier prépare des suppositoires à base d'extraits opothérapiques (opositoires) auxquels il attribue une activité bien supérieure aux formes buccales. Le Professeur LIBENSKY [82], de Prague, propose d'administrer la digitale en suppositoires, la poudre de feuilles serait parfaitement absorbée sous cette forme.

L'anesthésie générale peut être obtenue par voie rectale et, depuis 1930, on utilise couramment le tribromoéthanol dont l'absorption par le rectum est très rapide.

Les suppositoires à base de barbituriques (hémypnal) sont conseillés pour l'analgésie obstétricale et semblent donner d'excellents résultats.

L'usage des suppositoires se généralise comme nous l'avons vu et aux classiques suppositoires d'opium, de belladone, de jusquiame viennent s'ajouter les suppositoires d'antipyrine, d'aspirine, etc., dont le nombre des adeptes augmente de jour en jour, à juste raison. Nous avons pu constater l'effet calmant, rapide, obtenu dans des cas de céphalées intenses par l'administration de suppositoires contenant un centigramme de chlorhydrate d'héroïne.

L'absorption par la voie rectale n'est donc plus à prouver ; mais on peut se demander, toutefois, si toutes les substances sont susceptibles d'être ainsi absorbées. Pour MANQUAT [89], la muqueuse rectale est complètement ouverte à l'absorption, à condition que les substances introduites dans cette partie de l'intestin n'aient pas besoin d'une élaboration spéciale et soient compatibles avec la réaction chimique du milieu. L'absorption y est ordinairement plus rapide parce qu'elle n'est pas retardée par le séjour dans l'estomac ; elle est aussi plus complète, parce qu'elle ne subit aucune cause de destruction. Toutefois, MANQUAT [89] trouve à cette règle quelques exceptions : les résines (térébenthine, santal) ne seraient pas absorbées ; le salol ne le serait qu'après quatre heures ; le bleu de méthylène serait plus rapidement absorbé par l'estomac.

E. ZUNZ [135] donne d'autre part d'intéressantes précisions.

« Le rectum absorbe les produits de scindage des pro-
« téides, les sucres, les lipides, beaucoup de médicaments
« introduits en lavements ou en suppositoires. Les effets de
« certains alcaloïdes sont même parfois plus rapides que
« par voie buccale. »

Selon la nature des médicaments, l'absorption est plus rapide tantôt après ingestion, tantôt après administration par voie rectale. Voici quelques résultats comparatifs chez le chien :

MÉDICAMENTS	ABSORPTION APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE	
	BUCCALE.	RECTALE.
Iodure de potassium	15 minutes.	10 minutes.
Salicylate de soude	30 minutes.	4 heures environ.
Salol	35 minutes.	25 minutes.
Antipyrine	40 minutes.	30 minutes.
Bleu de méthylène	40 minutes.	75 minutes.
Térébenthine	45 minutes.	Absente

En ce qui concerne le bleu de méthylène, nous n'aboutissons pas, d'après nos essais, aux mêmes conclusions que MANQUAT [89] et ZUNZ [135]. Pour un même sujet, nous n'avons pas trouvé de différence sensible, selon que le médicament est absorbé en cachets ou en suppositoires. Dans les deux cas, en effet, on retrouve du bleu de méthylène dans l'urine, 50 à 60 minutes après l'administration.

Voici encore une expérience, rapportée par ZUNZ [135], sur la différence de rapidité d'absorption selon les voies d'administration.

Si on introduit, chez la grenouille, 100 milligrammes (1, de sulfate de strychnine dans le rectum, les convulsions surviennent au bout de 7 minutes. Elles apparaissent au bout de 10 minutes quand on injecte la strychnine dans l'intestin grêle, au bout de 14 minutes après l'introduction de l'alcaloïde dans le côlon, au bout de 30 minutes après l'introduction du sulfate de strychnine dans l'estomac, au bout de 40 minutes après introduction de l'alcaloïde dans l'œsophage.

Enfin, notons les essais qui ont été faits, tendant à utiliser en thérapeutique les suppositoires à l'insuline.

HACHEN et MILH [54], introduisant directement l'insuline à fortes doses dans l'intestin du chien ou du lapin, obtinrent des effets très nets. Quelques auteurs ont pensé que l'on pourrait peut-être administrer ce médicament en suppositoires. TH. STENSTROM [123] a multiplié les essais les plus ingénieux, sans pouvoir obtenir une action de l'insuline, introduite dans le rectum des souris.

M. LABBE, F. NEPVEUX et P. FORSANS [71], après des essais assez nombreux et concordants ont pu conclure que l'insuline, introduite en suppositoires est inefficace; elle n'agit ni sur la glycémie, ni sur la glycosurie, ni sur l'acidose. Cette forme pharmaceutique ne pourrait être utilisée que si l'on trouvait un moyen pour protéger l'insuline contre l'action destructive des ferments intestinaux.

De tout ceci, nous pouvons conclure que l'administration de nombreux médicaments par la voie rectale basse, sous forme de suppositoires, est particulièrement avantageuse. Elle est, en effet, commode, généralement plus rapide que les autres voies d'absorption et elle évite aux médicaments la traversée du foie. L'action du foie sur un médicament quelconque n'est jamais indifférente, puisque,

1. Cette dose qui paraît considérable est celle indiquée par ZUNZ.

vis-à-vis des apports alimentaires ou médicamenteux qui lui sont livrés par la veine porte, le foie peut représenter un arrêt, un transformateur ou même un destructeur. De toutes façons, il constitue un relai ou un modificateur.

Mais il y a quelques restrictions et nous devons chercher quels sont les médicaments que l'on peut et que l'on doit administrer par voie rectale, par suppositoires. Le tableau précédent nous a montré, en effet, que la térébenthine n'était pas absorbée par la voie rectale, que le salol ne l'était qu'après 4 heures.

D'autre part, un facteur intervient sans doute. C'est la réaction du milieu sur les médicaments. On a beaucoup discuté de la question de savoir si le milieu rectal est acide ou alcalin. M. CATILLON déclare avoir souvent trouvé une réaction acide dans le rectum. MANI a insisté sur le même point. WEBER a trouvé que dans le rectum du cheval, la réaction était neutre. Il semble qu'il y ait lieu de distinguer, dans cette question, la réaction du milieu rectal et celle du suc rectal. S'il est vrai que dans le gros intestin, la réaction soit généralement acide, à cause de la fermentation de son contenu, il semble non moins vrai que la sécrétion propre du gros intestin soit fortement alcaline.

Nous avons vu que nous avions une absorption veineuse et une absorption lymphatique : la première permettra l'absorption des substances hydrosolubles, la seconde, celle des substances liposolubles.

On peut donc dégager la règle suivante : **les médicaments hydrosolubles ou liposolubles peuvent, avec avantage, être introduits par voie rectale, surtout lorsque l'on veut une action rapide et non influencée par la barrière hépatique ou les sucs digestifs.**

Enfin, il est incontestable que le suppositoire permet l'administration des médicaments à des malades incapables d'avaler, dans le coma par exemple, alors que toutes les autres voies sont impossibles.

3° MODE D'ACTION DES SUPPOSITOIRES

Connaissant l'anatomie du rectum et le mécanisme de l'absorption rectale, nous pouvons nous rendre compte du processus d'action des suppositoires.

Nous pouvons diviser les suppositoires en trois groupes :

- 1° Suppositoires à action mécanique ;
- 2° Suppositoires à action topique locale ;
- 3° Suppositoires à action générale.

Cette subdivision est évidemment un peu trop absolue, car si certains suppositoires simples, comme ceux de beurre de cacao, par exemple, pourront n'avoir qu'une action purement mécanique, la plupart des suppositoires médicamenteux auront d'abord une action mécanique plus ou moins marquée, mais également une action locale et souvent même une action générale. Mais, pour établir la base de notre classification, nous envisageons l'action dominante du médicament auprès de laquelle les autres sont secondaires.

1° SUPPOSITOIRES A ACTION MECANIQUE

Ce sont ceux où la matière du suppositoire agit, sans qu'il y ait d'absorption sensible, tels sont les suppositoires de glycérine ou ceux de beurre de cacao pur, utilisés comme laxatifs. Ils agissent par voie mécanique. Cette idée d'exciter l'intestin par voie réflexe a d'ailleurs été mise en pratique depuis longtemps, c'est même elle qui fut à l'origine des suppositoires, puisque ceux que l'on taillait dans du savon ou que l'on confectionnait avec des tiges de chou, n'avaient pas d'autre but.

Ces suppositoires agissent d'abord, par une action de contact qui réveille le besoin de défécation, plus ou moins diminué chez les constipés. A cette action de contact s'ajoute, pour les suppositoires à la glycérine surtout, un phénomène d'osmose dû à la grande avidité de la glycérine

pour l'eau. Il en résulte une exsudation plus ou moins abondante de la muqueuse intestinale, qui ranime les mouvements péristaltiques.

2° SUPPOSITOIRES A ACTION TOPIQUE LOCALE

Dans cette catégorie rentrent les suppositoires antibémorroïdaux, suppositoires de ratanhia du Codex de 1908 et suppositoires au tanin de la Pharmacopée anglaise, ces deux substances agissant l'une et l'autre grâce à leur propriété astringente. Cette action du tanin serait due à la précipitation des protéines et à la formation avec celles-ci de combinaisons insolubles (ZTnz). Les formules des suppositoires antihémorroïdaux sont fort nombreuses et un grand nombre ont été spécialisées. Incorporés à un excipient variable, on trouve, outre les substances astringentes, soit des vaso-constricteurs et des hémostatiques, comme les préparations d'hamamélis ou de marron d'inde, ou mieux l'adrénaline, soit des antiseptiques, comme l'iodoforme de la formule de Reliquet, soit des sels de bismuth qui, à leurs propriétés astringentes et antiseptiques, joignent leur action topique et absorbante. Des formules identiques sont utilisées dans les cas de fistules anales.

C'est en partie localement qu'agissent aussi les suppositoires à l'onguent napolitain ou au naphthol β , que l'on emploie contre les oxyures. La femelle vient pondre ses œufs dans la marge de l'anus et détermine dans cette région des démangeaisons incessantes à prédominance vespérale. Des suppositoires sont également utilisés contre le prurit anal, dû à une toute autre cause.

Dans ces formules de suppositoires, rentrent souvent des substances calmantes, extrait d'opium et de belladone de la formule de Dujardin-Beaumetz, de jusquiame, laudanum, chlorhydrate de morphine ou de cocaïne. Ces médicaments agissent de façon mixte et ont une action à la fois périphérique et centrale, cette dernière étant tout à fait comparable à celle exercée par les suppositoires médicamenteux.

3° SUPPOSITOIRES A ACTION GENERALE

Ce sont les suppositoires contenant des substances destinées à être absorbées et dont l'action se manifestera dans les régions de l'organisme autres que le rectum. Dans ce groupe, nous rencontrerons :

- a) Les suppositoires nutritifs ;
- b) Les suppositoires médicamenteux proprement dits.

a) Suppositoires nutritifs.

Il arrive, au cours de diverses maladies, que l'estomac soit incapable de digérer les aliments ; on a alors recours à l'alimentation rectale, par suppositoires ou par lavements. Il est plus commode et moins fatigant pour le malade d'avoir recours au suppositoire ; c'est pourquoi on a cherché à établir des formules de suppositoires nutritifs. Mais le rectum, s'il peut absorber, comme nous l'avons vu, est incapable de digérer. On ne pourra donc administrer par cette voie que des aliments directement assimilables, la peptone par exemple.

La quantité de substance absorbée, sera évidemment minime, mais, très suffisante, pour entretenir la vie.

Parmi les formules de suppositoires nutritifs, nous en citerons une, comprenant de l'albumine associée à de petites quantités de chlorure de sodium, des hydrates de carbone sous forme de dextrine, le tout incorporé à un corps gras ; le poids de ces suppositoires est de 10 à 11 grammes. Les éléments constitutifs représentent pour 100 parties :

Eau	20,50
Sels inorganiques et cendres	2,49
Graisse	20,09
Hydrates de carbone	33,55
Albuminoïdes	23,36

correspondant à 46 calories environ. De sorte que si l'on introduit 6 suppositoires, dans les 24 heures, on fournit au malade, à peu près, 230 calories.

Nous avons eu l'occasion de constater que ces suppositoires étaient bien tolérés et assez rapidement absorbés pour qu'il n'y en ait plus de trace après 3 ou 4 heures, par le toucher rectal. En cas de sensibilité rectale, douloureuse pour le malade, on peut ajouter deux ou trois gouttes de laudanum par suppositoire. L'inconvénient d'un tel mode d'alimentation est de ne pas satisfaire, en eau, les besoins de l'organisme. C'est pourquoi on a conseillé d'administrer, en outre, le matin, avant le premier suppositoire, et, le soir, après le dernier, 500 cm³ de sérum physiologique, à l'aide du goutte à goutte rectal.

Signalons la formule de *suppositoires nutritifs*, inscrite dans « The British pharmaceutical Codex » (1934) [128] :

Peptone de bœuf	75 g.
Gélatine	7 gr. 50
Eau distillée	15 mil. 5

Ramollissez la gélatine dans l'eau et chauffez au bain-marie jusqu'à dissolution. Ajoutez la peptone de bœuf et versez dans des moules de taille convenable. La quantité de gélatine peut varier, si c'est nécessaire.

b) **Suppositoires médicamenteux proprement dits**, c'est-à-dire destinés à être absorbés, le médicament devant avoir une action générale et non locale, comme dans le cas des suppositoires topiques.

C'est là tout le problème de l'absorption rectale, que nous avons étudié précédemment. Lorsqu'un suppositoire médicamenteux est introduit dans le rectum, il provoque d'abord une action réflexe, puis il fond, répandant ainsi le médicament à la surface de la muqueuse rectale. Il pourra évidemment agir localement, avant d'être entraîné par le système veineux hémorroïdal ou par les lymphatiques. La majeure partie du médicament arrivera au cœur, par l'intermédiaire de la veine cave, une portion plus faible, pouvant, en raison des nombreuses anastomoses du plexus hémorroïdal, passer par la veine porte et le foie.

Le médicament ainsi introduit dans la circulation générale agira, spécifiquement, sur tel ou tel organe, selon son action thérapeutique propre.

Passer en revue tous les médicaments qui sont couramment administrés en suppositoires, serait faire une énumération longue, fastidieuse et forcément incomplète. Disons seulement, qu'à de rares exceptions près, les médicaments peuvent à peu près tous être administrés, par la voie rectale, en suppositoires.

4^e POSOLOGIE DES MEDICAMENTS ADMINISTRES PAR SUPPOSITOIRES

A quelles doses doivent être prescrits les médicaments administrés par suppositoires? C'est là, évidemment, pour le thérapeute un point important. Théoriquement une substance ainsi introduite, arrive dans la circulation, plus rapidement que si elle avait été absorbée par voie buccale, puisqu'elle évite deux relais : l'estomac et le foie. On pourrait donc conclure que les doses à prescrire doivent être plus faibles que celles habituellement données par voie stomacale.

Il est difficile de répondre avec précision à la question ainsi posée, car toutes les substances introduites par suppositoires ne sont pas également et aussi rapidement absorbées. Nous avons vu qu'il y avait même des différences très sensibles.

Les formulaires classiques et même certains traités récents établissent que la dose par suppositoire peut être sept fois plus forte que la dose normale par voie buccale. Cette règle, d'abord trop absolue, doit être condamnée. La pratique courante suffit, seule, à en démontrer l'inexactitude. On sait que les suppositoires à l'extrait d'opium ou de belladone, par exemple, agissent avec des doses de ces calmants, qui ne suffiraient pas, par la voie buccale, pour obtenir les mêmes effets sédatifs. Dans l'analgésie obstétricale on utilise, avons-nous dit, des suppositoires à base de barbituriques ; les doses employées ne diffèrent pas sensi-

blement de celles administrées par voie buccale. Les suppositoires d'aspirine, dont les prescriptions sont de plus en plus fréquentes, contiennent généralement 0 g., 50 d'acide acétylsalicylique, parfois 1 gramme. Les suppositoires de quinine contiennent des doses de sels souvent inférieures à celles mises en cachets et ils agissent pourtant efficacement. Nous avons relevé une intoxication par des suppositoires contenant quatre milligrammes de sulfate d'atropine et pourtant les doses maxima indiquées par notre Pharmacopée sont de un milligramme par dose et deux milligrammes par 24 heures.

On devrait donc bannir de tous les formulaires et traités de thérapeutique, cette règle ancienne qui laisse croire que l'on peut impunément introduire par suppositoire des doses de médicaments sept fois supérieures à celles prescrites par la voie buccale.

Il eût été, certes, très intéressant de faire une étude comparée de la toxicité d'un certain nombre de médicaments administrés par voie buccale et par suppositoires. Une telle étude ne peut être faite que sur l'animal ; or il est malaisé d'introduire des suppositoires aux animaux, communément utilisés dans les laboratoires. Le chien constituerait, sans doute, l'animal de choix, mais, outre la difficulté de s'en procurer le nombre voulu, il nous était matériellement impossible, d'en assurer la garde et l'entretien.

Quoi qu'il en soit les faits cliniques et les expériences que nous avons rapportés, montrent que les médicaments introduits dans l'organisme par suppositoires, agissent à des doses sensiblement égales et souvent inférieures à celles nécessaires pour obtenir des effets semblables par voie buccale.

Nous pouvons donc conclure, qu'en règle générale, on ne doit pas, pour les suppositoires, dépasser les doses indiquées pour la voie stomacale.

CHAPITRE VI

ACTION DES OVULES

1° ANATOMIE DU VAGIN

Le vagin est un conduit situé dans la cavité pelvienne. Sa paroi antérieure répond à l'urètre et à la face postéro-inférieure de la vessie, sa paroi postérieure, au rectum. L'extrémité supérieure s'insère sur le col utérin, avec lequel elle se continue et forme, en se repliant autour de lui, un cul de sac circulaire qui a fait comparer l'aspect du fond du vagin, cintré par le col utérin, à celui que donne le fond saillant d'une bouteille, regardée par le goulot de celle-ci. L'extrémité inférieure ou orifice s'ouvre dans la dépression médiane de la vulve ou vestibule.

Les veines forment, sur les côtés du vagin, le plexus vaginal anastomosé en haut avec le plexus utérin, en avant avec le plexus vésical, en bas avec la veine honteuse interne par les veines bulbaires, en arrière avec le plexus hémorroïdal.

Ces relations expliquent l'action des ovules sur tous les organes pelviens.

Les veines vaginales qui partent du plexus vaginal se jettent soit directement dans la veine iliaque interne, soit dans l'un de ses affluents.

Les vaisseaux lymphatiques du vagin suivent les uns l'artère utérine, les autres l'artère vaginale. Les premiers sont tributaires des ganglions iliaques externes, les autres des ganglions hypogastriques, parfois aussi des ganglions du promontoire. Dans tous les cas, la lymphe arrivera dans le canal thoracique.

Les médicaments introduits dans le vagin, qu'ils soient absorbés par voie veineuse ou par voie lymphatique échappent donc, tout comme ceux introduits par suppositoires, à la barrière hépatique.

Nous avons ainsi un double réseau très abondant veineux ou lymphatique, qui explique, par ses anastomoses nombreuses la propagation souvent rapide des phénomènes congestifs ou inflammatoires et des infections microbiennes du vagin aux organes voisins et aussi, l'absorption des médicaments, leur action sur le vagin, l'utérus et les organes pelviens. Nous aurons donc ici, comme pour les suppositoires, deux voies d'absorption : voie veineuse et voie lymphatique.

2° ABSORPTION VAGINALE

Certains biologistes ont nié la faculté d'absorption de la muqueuse vaginale ; mais il semble bien, qu'à l'heure actuelle, il n'y ait plus le moindre doute sur ce point.

Une preuve de l'absorption des médicaments par la muqueuse vaginale nous est d'ailleurs fournie par certains cas d'intoxication.

Depuis 1890, sous l'influence de TARNIER, s'est répandu l'emploi en obstétrique du sublimé. De nombreux accidents d'intoxication ont été observés chez les femmes qui, à la suite de l'accouchement, ont reçu des injections vaginales ou intra-utérines de bichlorure de mercure. SAUVAGNAT, en 1901, a relevé trente-sept cas d'intoxications mortelles ayant cette cause et GILLARD, plus récemment, a signalé dix nouveaux cas.

On pourrait objecter que, chez les accouchées, la muqueuse vaginale, se trouve dans un état physiologique particulier. De nombreux auteurs, en effet, et ZUNZ [135], en particulier, ont constaté que le pouvoir d'absorption des muqueuses utérine et vaginale s'accroît notablement pen-

dant la période de congestion menstruelle, après l'accouchement ou chaque fois qu'il y a congestion ou inflammation de l'utérus ou du vagin.

Mais, même en dehors de ces états, l'absorption par la muqueuse vaginale est certaine. Pour MANQUAT [89], celle par le col de l'utérus serait encore plus intense. ROBINSON [114], qui a fait, sur ce point, de nombreuses expériences conclut qu'il y a absorption vaginale rapide des substances cristallines à molécules relativement petites, telles que les sels (iodure de potassium). Elle serait également rapide pour l'acide cyanhydrique et certains alcaloïdes (strychnine, pilocarpine, atropine). Elle serait faible pour l'adrénaline, ce qui ne doit pas surprendre, étant donnée l'action constrictive locale de ce médicament. L'absorption de l'insuline paraît très nette, alors que la secrétine ne serait pas absorbée.

D'après D.-I. MACHT [86], l'introduction de solutions de quinine à 1 p. 100 et de sulfate d'hydroxyquinoléine à 1 ou 5 p. 100 dans le vagin de Lapine, de Chatte et de Chienne provoque, en même temps que des mouvements spasmodiques, une excitation des phénomènes respiratoire et circulatoire. A fortes doses, on remarque un temps de dépression, puis arrêt du cœur. Il y aurait donc absorption certaine des médicaments par voie vaginale.

3° MODE D'ACTION DES OVULES

Quoique l'ovule constitue un mode d'administration des médicaments, cette forme pharmaceutique n'est surtout utilisée que comme topique local ou comme calmant des douleurs pelviennes.

Les ovules au tanin du Codex de 1908 ont une action caustérisante sur la muqueuse qui acquiert une rigidité superficielle attribuable à la combinaison de l'acide tannique et des protéïdes.

Les ovules à l'ichthyol, du supplément au Codex de 1926, agissent comme topique, antiseptique et décongestif. Fréquemment prescrits aussi sont les ovules au thigénol, d'action comparable, mais d'odeur moins désagréable. Les ovules au collargol, au sulfate de cuivre, à l'eucalyptol, à l'essence de niaouli, à l'iodol ont une action antiseptique qui les fait fréquemment utiliser.

Les ovules à l'antipyrine, au sérum de cheval ou à l'ergotine, sont utilisés parfois comme antihémorragiques.

Toutefois, l'ovule peut être destiné à une action plus étendue. Nous avons vu, en effet, combien riches étaient les anastomoses du plexus vaginal avec les plexus veineux des organes pelviens. C'est pourquoi de nombreuses formules sont destinées soit à décongestionner ces organes, soit à calmer les douleurs qu'ils provoquent. Nous trouvons, à cet effet, les ovules au laudanum ou aux extraits de belladone, de jusquiame ou d'opium.

Enfin, nous devons mettre à part les ovules, comme ceux à la folliculine, qui marquent une tendance vers l'utilisation de la voie vaginale comme voie d'absorption des médicaments. La folliculine, en effet, n'agit pas seulement sur l'ovaire, mais encore sur tout le système endocrinien.

CHAPITRE VII

ÉTUDE DE L'ADMINISTRATION DE LA QUININE PAR SUPPOSITOIRES

Il nous a semblé intéressant, d'étudier plus spécialement les suppositoires de quinine et cela, pour une double raison : tout d'abord, ils sont d'un emploi très courant et, d'autre part, malgré de nombreux travaux, un désaccord existe encore à leur sujet.

Pouchet, conseille d'éviter de donner des sels de quinine par voie rectale et il rapporte deux cas de mort, par suite d'administration de suppositoires à la quinine, GILBERT [52], dit que pour cet alcaloïde, le suppositoire est un mode infidèle d'administration. D'autres auteurs, au contraire, prétendent que le sulfate de quinine agit plus rapidement et plus activement par le rectum, que par voie buccale. BESQUET [18], après un certain nombre d'expériences, conclut que l'absorption, par le rectum, des sels de quinine est très prompte, mais faible et insuffisante dans les trois quarts des cas et qu'elle s'arrête rapidement. ZENZ [136], confirme ces théories et ajoute que les suppositoires de quinine provoquent, chez les enfants, une violente irritation nerveuse et que l'on doit rejeter, chez eux, ce mode d'administration.

On peut s'étonner, d'entendre parler de la toxicité des suppositoires de quinine et d'accidents mortels qu'ils auraient provoqués, quand on réfléchit au nombre de ces sup-

positaires employés journellement. Il nous semble que si des accidents ont eu lieu, ils sont isolés et dus vraisemblablement à une sensibilité particulière de quelques malades.

Mais, on doit se demander dans quelle mesure, la quinine administrée par suppositoires, est absorbée. Un grand nombre d'auteurs affirment que la quinine est peu absorbée par la muqueuse rectale. Pour LEPINOIS et MICHEL, dans l'intestin, la quinine est précipitée, du fait de l'alcalinité du milieu, « une partie, cependant, peut être salifiée et « absorbée, mais une notable proportion traverse l'intestin, « sans être assimilée ».

SOULIÉ, prétend que lorsqu'on administre des lavements de quinine, on ne retrouve jamais de quinine, dans les urines. Il administrait, très vraisemblablement, de grands lavements, qui, comme nous l'avons vu, ont un mécanisme d'absorption, très différent de celui des suppositoires.

Il convient de dire que, sauf pour ZUNZ [136], dont les publications sont récentes, la plupart de ces notes datent de 20 ou 30 ans. Au cours de la guerre, un certain nombre d'auteurs ont étudié le problème de l'administration de la quinine par différentes voies. MAURIN [93] à la suite d'expériences faites, après administration de la quinine par voie buccale, conclut que 65 p. 100 de la quantité administrée se retrouvent dans les urines. VALDIGUIE et LACAZE [132] ont publié un mémoire important sur cette question. Ils notent, que les anciens auteurs sont loin d'être d'accord entre eux, puisque selon les uns la quinine s'élimine en 8 heures, alors que pour d'autres cette élimination se ferait en huit jours. Quant à la quantité de quinine éliminée, elle varie de 9 à 100 p. 100 de la dose ingérée.

VALDIGUIE et LACAZE [132] ont comparé l'administration de la quinine, par voie sous-cutanée et par voie gastrique : en solution lartrique, en comprimés ordinaires et en comprimés glutinisés. Sous cette dernière forme, une notable proportion de comprimés se retrouve, telle quelle, dans les fèces. Voici les résultats de leurs essais pour les trois premières formes :

FORME ADMINISTRÉE	PROPORTION ÉLIMINÉE PAR L'URINE POUR 100	PROPORTION ÉLIMINÉE PAR LES FÈCES POUR 100
Injection sous-cutanée	76,6	10,6
Voie gastrique (sol.)	78,7	9,7
Voie gastrique (compr.)	80,7	8,2

Ils concluent que l'élimination de la quinine se fait pour les 9/10^e par l'urine et pour 1/10^e par les fèces, qu'elle dure cinq jours au moins et que la moitié de la quinine éliminée, l'est dans les premières 24 heures. Enfin, on ne retrouve jamais la totalité de la quinine administrée.

En résumé, la plupart des auteurs, sont d'accord pour conclure que l'élimination de la quinine est lente et que l'on retrouve dans l'urine, 70 à 80 p. 100 de la dose d'alcaloïde administrée.

Un travail plus récent a été effectué sur cette question, par René FABRE [48], qui a justement comparé l'élimination urinaire de la quinine, absorbée en cachets ou en suppositoires. Nous reviendrons, plus loin, sur les techniques de dosages employées ; notons seulement les résultats.

Après administration d'un cachet contenant 0 g., 50 de sulfate basique de quinine, René FABRE a pu déceler l'alcaloïde dans les urines pendant 5 jours. Voici le tableau de l'élimination qu'il donne :

Quinine ingérée = 0 g., 365 (sulfate basique = 0 g., 500)
 Quinine retrouvée = 0 g., 250, soit 68,52 p. 100.
 Premier jour = 0 g., 166 de quinine dans l'urine.
 Deuxième jour = 0 g., 071 de quinine dans l'urine.
 Troisième jour = 0 g., 008 de quinine dans l'urine.
 Quatrième jour = 0 g., 0016 de quinine dans l'urine.
 Cinquième jour = 0 g., 001 de quinine dans l'urine.

Le taux d'élimination par l'urine concorde donc avec celui trouvé par MAURIN [93] et une notable proportion de quinine est retrouvée dans l'urine de la première journée comme l'avaient noté VALDIGUIE et LACAZE [132].

En ce qui concerne l'élimination de la quinine absorbée par suppositoire, la quantité d'alcaloïde retrouvée dans les urines par René FABRE [48] est notablement plus faible et l'essai qualitatif n'a été positif que pendant 7 jours. Il a été positif pendant 4 jours dans la salive. Ayant administré un suppositoire de 0 g., 50 de sulfate basique de quinine, l'auteur a retrouvé 0 g., 166 de quinine dans la totalité des urines, soit exactement la dose retrouvée, pendant le premier jour qui avait suivi l'administration d'un cachet. L'auteur n'a donc retrouvé, ici, dans l'urine, que 45,5 p. 100 de la quinine administrée.

De l'ensemble de ces travaux, nous pouvons déduire qu'administrée, par suppositoires, la quinine est bien absorbée, puisqu'on la retrouve dans l'urine. La quantité d'alcaloïde décelée est inférieure à celle que l'on retrouve lorsque l'administration est faite par voie gastrique. Malgré ces résultats, il est encore des auteurs et plus particulièrement des cliniciens qui mettent en doute l'action des suppositoires de quinine et en déconseillent l'emploi. Aussi, avons-nous cru devoir reprendre cette question.

Nous avons voulu comparer l'élimination de la quinine, selon qu'elle est administrée en cachets ou en suppositoires et pour avoir une idée plus précise du rythme de l'élimination, nous avons dosé la quinine, non plus dans la totalité des urines, mais dans chaque émission.

Avant d'entreprendre ces expériences, nous devions adopter une technique de dosage de la quinine dans l'urine.

Choix d'une méthode de dosage de la quinine dans l'urine

La première idée qui nous vint à l'esprit, fut d'utiliser la méthode spectrophotométrique de R. FABRE [46], qui lui avait donné des résultats d'une précision remarquable, dans les travaux que nous venons de relater.

Malheureusement, nous ne possédions pas de spectrophotomètre et étant donné le grand nombre de dosages de quinine que nous avions à effectuer chaque jour, nous voulions autant que possible, pouvoir les effectuer avec les moyens d'un laboratoire d'officine.

Le dosage polarimétrique était bien tentant. Mais les quantités de quinine que nous avions à doser, dans chaque émission urinaire, étaient beaucoup trop faibles pour que nous puissions utiliser une telle technique.

Nous avons donc cherché à employer les techniques antérieurement utilisées par divers auteurs, puis ayant dû les abandonner, nous avons tenté de mettre au point une méthode colorimétrique de dosage de la quinine. On verra que nos essais n'ont pas abouti.

Nous passerons rapidement en revue les méthodes que nous avons essayées.

1. — METHODE PONDERALE.

Dosage de la quinine par l'acide citrique.

C'est la méthode développée par T. COCKBURN et J.-W. BLACK [23]. On précipite l'alcaloïde à l'état de citrate acide de quinine que l'on pèse ensuite.

Cette technique est longue et comporte, pour les petites doses, de trop grandes causes d'erreurs.

2. — METHODE VOLUMETRIQUE.

Nous avons alors essayé la technique de dosage indiquée par Mme J. PAPAVALASSIOU [104], basée sur la réduction du

permanganate de potassium par la quinine, en présence d'acide sulfurique dilué.

Cette technique donne de bons résultats, pour le dosage de la quinine dans des comprimés ou des ampoules, comme l'a fait l'auteur. Mais, elle n'est pas assez sensible, pour permettre d'apprécier avec assez de rigueur, les petites doses de quinine contenues dans certaines émissions urinaires.

3. — METHODES OPACIMETRIQUES

a) Dosage de la quinine, par le réactif de Tanret.

C'est ce procédé qui a été employé par la plupart des auteurs ayant étudié l'élimination urinaire de la quinine.

Voici la technique :

A 2 cm³ d'urine filtrée dans un tube à essai, on ajoute 2 cm³ d'eau distillée et X gouttes de réactif Tanret. Il se produit, suivant les proportions de quinine contenue dans l'urine, un simple louche, une lactescence ou une opacité, allant parfois jusqu'au précipité. On compare à une gamme étalon.

PEPIN [106] a dénié toute valeur spécifique à cette technique de dosage.

Nous avons tenu à l'essayer minutieusement, car elle est d'une extrême simplicité.

Nous avons, tout d'abord, fait cette réaction sur des urines normales et nous devons avouer qu'un très grand nombre — où les réactions caractéristiques de la quinine étaient négatives — donnaient un louche plus ou moins important avec le réactif de Tanret.

Nous avons donc, pour cette raison, rejeté cette méthode de dosage.

b) Dosage de la quinine par l'acide picrique.

Ce procédé a été indiqué par J. BAUR et M. REVEILLET [8], qui opèrent ainsi :

A 5 cm³ d'urine filtrée, on ajoute 5 cm³ de solution aqueuse d'acide picrique à 1 p. 100. Après cinq minutes de contact on compare le trouble obtenu avec les tubes d'une gamme étalon que l'on a eu soin de préparer, au préalable.

Cette méthode ne nous a pas paru assez sensible, pour les petites quantités de quinine que nous avons à apprécier. D'autre part, certaines urines, donnent un trouble, même en l'absence de quinine.

4. — METHODE COLORIMETRIQUE.

Nous avons tenté d'établir une méthode de dosage, basée sur les deux réactions classiques de la quinine : réaction de la thalléoquinine et réaction de l'érythroquinine. Nous avons suivi, pour cela, les indications de J. ABENSOUR [1].

Malheureusement, nos recherches ont été infructueuses. Quelle que soit la minutie que l'on apporte à l'exécution de ces réactions, les colorations que l'on obtient ne sont pas en fonction des doses de quinine.

5. — METHODE DE DOSAGE BASEE SUR LA FLUORESCENCE.

Ayant éliminé les méthodes spectrophotométrique et polarimétrique, pour les raisons signalées plus haut, et n'ayant pu mettre au point une méthode colorimétrique ou opacimétrique satisfaisante, nous avons opéré nos dosages en utilisant les phénomènes de fluorescence dont R. FABRE [47] a exposé les applications aux analyses biologiques. Denigès avait d'ailleurs utilisé la fluorescence bleue des solutions sulfuriques de quinine, pour la recherche de cet alcaloïde. Il examinait les liqueurs, soit à la lumière solaire, soit à la lueur d'un petit ruban de magnésium incandescent.

En effet, les phénomènes de fluorescence, pour le sulfate de quinine, sont déjà visibles en lumière ordinaire, pour

une concentration de l'ordre de 5/10.000°. Ils deviennent beaucoup plus nets, plus intenses et visibles en solution au 5/100.000.000, si l'on utilise, comme radiation excitatrice, le rayonnement d'une lampe à mercure, filtré par l'interposition d'un écran de Wood.

Les filtres de Wood sont constitués par un verre rendu opaque au moyen d'une forte addition d'oxyde de nickel et présentant une transparence très grande pour la région ultra-violette 3.650 Å.

Grâce à ce dispositif, nous avons pu mettre au point un mode de dosage de la quinine, très sensible et suffisamment précis, pour les dosages comparatifs que nous voulions effectuer. L'œil, un peu exercé, est capable, en effet, d'apprécier une différence de fluorescence, au moins aussi facilement qu'il apprécie une différence de tonalité pour les dosages colorimétriques.

Le seul inconvénient sérieux de la méthode réside dans le fait que l'urine est normalement fluorescente, mais si cette fluorescence passe en liqueur chloroformique alcaline, elle est retenue par cette liqueur, lorsqu'on l'agite avec une solution d'acide sulfurique à 1 p. 100, alors que la quinine passe dans cette solution.

Nous avons donc adopté le mode opératoire suivant :

L'urine, après alcalinisation, est agitée vigoureusement et à plusieurs reprises, avec son volume de chloroforme.

La liqueur chloroformique, après filtration, est agitée avec de l'eau additionnée de 1 p. 100 d'acide sulfurique. On sépare la liqueur aqueuse. On ajoute de l'eau acidulée, de manière à obtenir un volume égal à celui de l'urine primitive ; on a ainsi, dans la solution, la même concentration en quinine que dans l'urine. La solution sulfurique de quinine ainsi obtenue est comparée à une échelle de tubes témoins préparés par dissolution de sulfate de quinine dans

l'eau acidulée par 1 p. 100 d'acide sulfurique. Le tube renfermant la solution à titrer et les tubes témoins sont rigoureusement de même diamètre, et sont soumis au rayonnement ultra-violet filtré par un écran de Wood.

On a ainsi, avec une approximation supérieure à 5 p. 100, la teneur en quinine des urines prélevées.

Notons qu'une bonne appréciation de la fluorescence est difficile, lorsque les teneurs en quinine sont trop faibles ou trop élevées. Nous estimons que pour obtenir des résultats satisfaisants, on doit se maintenir dans des concentrations en sulfate de quinine, comprises entre le 1/10.000^e et le 1/10.000.000^e.

Nous ne pouvons reproduire ici les résultats de tous les essais que nous avons effectués. Nous avons indiqué, dans les tableaux ci-après, les expériences faites sur deux sujets différents. L'une de ces expériences (sujet A) reflète à peu près, la moyenne des résultats que nous avons, en général, obtenus. La seconde (sujet B) se rapporte au cas extrême que nous ayons trouvé, l'élimination de la quinine, par l'urine, étant particulièrement faible chez cette personne.

Nous devons signaler, qu'au cours de nos premières expériences, nous avons été frappé par les différences notables, dans l'élimination de la quinine, selon les individus et c'est pourquoi nous avons toujours comparé, chez un même sujet, l'élimination urinaire, après l'absorption du sulfate de quinine, par cachets et par suppositoires. Notons également une observation que nous avons faite. Un des sujets soumis à nos expériences éprouve régulièrement des bourdonnements d'oreille et même des vertiges, lorsqu'il absorbe un cachet contenant 0 g., 50 de sulfate de quinine. Il n'observe aucun trouble après administration d'un suppositoire contenant la même dose de quinine. Et cependant l'élimination de l'alcaloïde, par l'urine, est identique dans les deux cas.

SUJET A.

ELIMINATION DU SULFATE DE QUININE, APRÈS ADMINISTRATION
D'UN CACHET CONTENANT 0 G., 50 DE CET ALCALOÏDE.

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE LÉMINI. EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
1 ^{er}	10 h. 45	administration d'un cachet			
	12 h. 30	340	65	22,1	
	14 h. 30	340	80	27,2	
	17 h. 30	450	50	22,5	
	23 h. 30	470	50	23,5	
	8 h. 30	660	50	33	
2 ^e	10 h. 30	310	65	20,2	118,5
	12 h. 30	380	60	22,8	
	14 h. 30	155	50	7,8	
	17 h. 30	230	20	4,6	
	19 h. 30	340	30	10,2	
	23 h. 30	135	25	3,4	
	8 h.	300	8	2,4	
	9 h.	100	10	1	
	12 h. 30	650	10	6,5	52,2
	19 h. 30	210	10	2,1	
3 ^e	23 h.	390	3	1,2	
	8 h.	500	2	1	
	9 h. 30	270	30	8,1	18,9
			TOTAL A REPORTER :		219,6

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE ÉLIMINÉ, EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
				REPORT	219,6
4 ^e	12 h. 30	400	20	8	19,8
	19 h. 30	420	2	0,8	
	23 h. 30	125	2	0,3	
	8 h.	525	5	2,6	
5 ^e	12 h. 30	420	10	4,2	14,3
	17 h.	325	10	3,3	
	19 h. 30	340	10	3,4	
	8 h.	675	5	3,4	
6 ^e	12 h. 30	700	20	14	21,1
	19 h. 30	340	5	1,7	
	23 h. 30	150	8	1,2	
	8 h.	600	7	1,2	
7 ^e	12 h. 30	670	9	6	12,1
	19 h. 30	750	7,5	5,6	
	23 h. 30	300	0,8	0,2	
	8 h.	375	0,7	0,3	
8 ^e	12 h.	500	2	1	18,5
	19 h.	875	10	8,8	
	22 h.	425	20	8,5	
	8 h.	460	0,5	0,2	
Total général :					305,4

SUJET A.

ELIMINATION DU SULFATE DE QUININE, APRÈS ADMINISTRATION
D'UN SUPPOSITOIRE CONTENANT 0 G., 50 DE CET ALCALOÏDE.

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE ÉLIMINÉ, EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
	13 h. 30	administration du suppositoire			
1 ^{er}	14 h. 30	160	18	2,9	
	18 h. 30	150	5	0,8	
	23 h. 30	400	20	8	
	8 h.	610	30	18,3	
	11 h. 30	530	80	42,4	72,4
2 ^e	19 h. 30	480	20	9,6	
	23 h. 30	250	10	2,5	
	8 h.	425	20	9,5	
	12 h. 30	490	19	9,3	30,9
	19 h. 30	690	80	55,2	
3 ^e	23 h. 30	350	40	14	
	8 h.	825	30	24,8	
	12 h.	520	18	9,4	103,4
	16 h. 30	140	17	2,4	
	19 h.	620	50	31	
4 ^e	23 h. 30	280	6	1,7	
	8 h.	340	9	3,1	
	12 h.	160	9	1,5	39,7
TOTAL A REPORTER :					246,4

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE ÉLIMINÉ, EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
				REPORT	246,4
5°	19 h. 30	150	10	1,5	
	23 h. 30	125	5	0,6	
	8 h.	515	8	4,2	
	12 h. 30	140	10	1,4	7,7
6°	19 h. 30	480	20	9,6	
	23 h. 30	580	20	11,6	
	8 h.	560	8	4,5	
	12 h. 30	860	10	8,6	34,3
7°	23 h. 30	125	10	1,3	
	8 h.	375	6	2,3	3,6
Total général :					292

Les résultats indiqués dans les deux tableaux qui précèdent montrent une élimination parallèle, que la quinine ait été absorbée par cachets ou par suppositoires. On retrouve environ 60 p. 100 de la quantité d'alcaloïde absorbée.

SUJET B.

ÉLIMINATION DU SULFATE DE QUININE, APRÈS ADMINISTRATION
D'UN CACHET CONTENANT 0 G., 50 DE CET ALCALOÏDE.

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE ÉLIMINÉ, EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
1 ^{er}	17 h. 30	administration d'un cachet			
	21 h. 30	110	30	3,3	
	23 h.	75	50	3,8	
	8 h.	390	60	22,4	
2 ^e	12 h. 30	220	65	14,3	45,6
	15 h.	105	7	0,8	
	18 h.	220	30	6,6	
	19 h. 30	125	20	2,5	
3 ^e	23 h. 30	770	25	17	35,1
	11 h.	90	9	0,8	
	14 h. 30	150	20	3	
	16 h. 30	260	20	5,2	
	22 h.	320	20	6,4	
	4 h.	390	10	3,9	
	8 h.	170	10	1,7	
	9 h. 15	60	9	0,5	
	12 h. 30	260	18	4,7	
	14 h. 30	180	15	2,7	
	16 h. 30	150	15	2,3	
TOTAL A REPORTER :					102,9

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE ÉLIMINÉ, EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
				REPORT	102,9
4°	19 h. 30	210	10	2,1	
	23 h.	190	12	2,3	
	8 h.	300	10	3	
	12 h. 30	450	8	3,6	
	17 h.	200	3	0,6	11,6
5°	19 h. 30	230	1,5	2,4	
	23 h. 30	160	4	0,6	
	8 h.	330	0,4	0,2	
	12 h.	260	0,8	0,2	
	16 h.	110	0,8	0,1	3,5
6°	23 h.	140	0,7	0,1	
	8 h.	320	0,3	0,1	
	12 h.	220	1,5	0,4	0,6
7°	18 h. 30	470	0,7	0,3	
	22 h. 30	260	0,5	0,1	
	8 h.	210	1	0,2	
	11 h. 30	230	5	1,2	
	16 h. 30	180	1	0,2	2
8°	22 h.	140	5	0,7	
	8 h.	240	0,5	0,1	0,8
Total général :					121,4

SUJET B.

ÉLIMINATION DU SULFATE DE QUININE, APRÈS ADMINISTRATION
D'UN SUPPOSITOIRE CONTENANT 0 G., 50 DE CET ALCALOÏDE.

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE ÉLIMINÉ, EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
1 ^{er}	13 h. 30	administration du suppositoire			27,5
	16 h.	180	21	3,8	
	18 h. 30	180	22	4	
	23 h.	490	24	11,8	
	8 h.	310	20	6,2	
2 ^e	10 h.	170	10	1,7	34,2
	13 h. 30	150	13	2	
	15 h.	250	60	15	
	16 h. 30	190	14	2,7	
	19 h.	180	12	2,2	
	22 h. 30	300	15	4,5	
	8 h.	320	20	6,4	
	12 h. 30	190	7	1,4	
3 ^e	15 h.	165	10	1,7	8,8
	19 h.	160	10	1,6	
	23 h.	180	20	3,6	
	8 h. 30	380	5	1,9	
4 ^e	14 h.	320	70	22,4	70,5
	19 h.	350	15	5,3	
TOTAL A REPORTER :					70,5

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	SULFATE DE QUININE ÉLIMINÉ, EN MG.		TOTAL PAR 24 HEURES
			PAR LITRE	DANS L'URINE ÉMISE	
				REPORT	70,5
	21 h. 30	320	30	9,6	
	8 h.	380	10	3,8	
	12 h.	200	8	1,6	42,7
5 ^e	16 h. 30	150	5	0,8	
	19 h. 30	170	4	0,7	
	23 h.	160	4	0,6	
	8 h.	320	5	1,6	
	12 h.	400	9	3,6	7,3
6 ^e	14 h. 30	300	10	3	
	17 h.	200	8	1,6	
	19 h.	150	8	1,2	
	21 h.	120	6	2,5	
	8 h.	240	6	1,4	
	12 h.	320	6	1,9	11,6
7 ^e	16 h.	250	7	1,8	
	22 h.	180	6	1,1	
	8 h.	200	2	0,4	
	12 h.	160	5	0,8	4,1
8 ^e	19 h.	120	6	0,7	
	23 h.	460	6	2,8	
	8 h.	380	5	1,9	5,4
Total général :					141,6

Nous avons arrêté chacune de nos expériences, lorsque la teneur en quinine était telle que la fluorescence n'était plus appréciable. Les dosages étaient alors effectués sur la totalité des urines des 24 heures et ont révélé, soit l'absence de quinine, soit des doses insignifiantes de l'ordre du dixième de milligramme.

L'examen de ces tableaux nous montre que l'élimination urinaire de la quinine a été :

Pour le sujet A : de 305 mg., 4 après ingestion d'un cachet, soit 61 p. 100 de la dose ingérée ;
— de 292 mg. après administration d'un suppositoire, soit 58,4 p. 100 de la dose administrée.

Pour le sujet B : de 121 mg., 4 après ingestion d'un cachet, soit 24,3 p. 100 de la dose ingérée ;
— de 141 mg., 6 après administration d'un suppositoire, soit 28,3 p. 100 de la dose administrée.

De l'ensemble des résultats que nous avons obtenus, nous pouvons dégager un certain nombre de conclusions :

1. Il y a des variations individuelles considérables dans le taux d'élimination urinaire de la quinine.

Ceci semblerait expliquer les divergences dans les résultats obtenus par divers auteurs. D'autre part, un travail comparatif précis, ne peut être fait que si l'on expérimente sur le même sujet, l'administration par voie rectale et celle par voie buccale.

Néanmoins, on peut dire, qu'en général, on retrouve dans l'urine 60 à 65 p. 100 de la quinine administrée.

2. Il y a un parallélisme parfait, entre l'élimination urinaire de la quinine administrée par voie rectale et ingérée par cachets.

Dans toutes les expériences que nous avons effectuées la teneur en quinine dans l'urine, était toujours, pour un même sujet, très voisine, que l'absorption se soit faite, par voie buccale ou par voie rectale.

Dans certains cas, la teneur en quinine de l'urine, était plus forte, après administration de suppositoires qu'après ingestion de cachets. Mais, en général, on peut dire qu'il n'y a pas de différence sensible.

3. L'élimination urinaire de la quinine s'effectue pendant les 7 ou 8 jours qui suivent l'administration.



CHAPITRE VIII

**ÉTUDE DE L'ADMINISTRATION
DU VÉRONAL
PAR SUPPOSITOIRES**

Une des raisons qui nous ont conduit à étudier l'administration du véronal, par suppositoires, est la fréquence de l'emploi des barbituriques et les nombreux accidents qu'ils provoquent.

Les barbituriques figurent, maintenant, parmi les produits que l'on délivre le plus couramment dans nos officines et il n'est guère de pharmacien qui n'ait eu, dans sa clientèle, d'accidents, parfois mortels, dus à ces composés. Ces intoxications proviennent, à peu près uniquement, de l'absorption d'un nombre exagéré de cachets ou de comprimés. Il ne semble pas que l'on puisse avoir la même crainte avec les suppositoires et pour cette forme pharmaceutique, la réglementation que nous souhaitons pourrait être moins sévère. D'ailleurs l'utilisation des barbituriques, en suppositoires, tend à se généraliser, notamment pour l'anesthésie obstétricale.

D'après les essais nombreux que nous avons faits, sur nous-mêmes et sur notre entourage, nous pouvons dire que les suppositoires de 0 g., 50 de véronal, ont une action hypnotique, tout à fait comparable à celle des cachets.

Nous avons étudié l'élimination du véronal, selon qu'il est administré, par voie buccale (cachets) ou par voie rectale (suppositoires).

L'étude de l'élimination des barbituriques a déjà été fort étudiée, notamment par R. FABRE et P. FREDET [49], par FLEURY et GUINNEBAULT [51], LAGARCE [73], C. DESODT [33].

Mais la plupart de ces travaux ont été effectués à la suite d'une administration, par voie buccale et répétée pendant plusieurs jours, de divers barbituriques.

Les conclusions que l'on peut en tirer sont les suivantes : il y a de notables différences dans l'élimination des divers barbituriques et pour une même substance, les variations personnelles sont très appréciables.

En général, pour le véronal, si l'on suit suffisamment longtemps l'élimination du produit on retrouve dans l'urine 90 p. 100 de la dose ingérée et l'élimination cesse de 6 à 10 jours après l'administration.

Pour pouvoir comparer les cachets et les suppositoires de véronal, nous avons étudié leur action sur les mêmes sujets, en laissant vingt jours de repos entre les deux administrations. Les cachets et les suppositoires contenaient toujours — *très rigoureusement dosés* — 0 g., 50 de véronal.

Les urines étaient recueillies, dès après l'administration et le véronal dosé dans chaque émission.

Pour effectuer ces dosages, nous avons adopté la technique suivante :

L'urine est déféquée avec le 1/10^e de son volume de sous-acétate de plomb. Après filtration, l'excès de plomb est éliminé par addition d'une solution saturée de sulfate de sodium. Une nouvelle filtration permet d'obtenir une liqueur faiblement colorée.

Le filtrat acidifié est agité à plusieurs reprises avec deux à trois fois son volume d'éther ; la solution étherée est évaporée. Le résidu est impur, on le reprend par de l'eau en présence de « Norit » et on le porte au bain-marie bouillant pendant trente minutes. Une filtration donne une solution limpide, qui, évaporée, donne un résidu cristallin.

Nous avons séparé le véronal, par microsublimation, suivant la technique de René FABRE.

Le résidu cristallin précédent est soumis à la sublimation sous pression réduite. Elle est pratiquée dans de petits tubes à essais de 8 mm. de diamètre où est introduit le résidu et où on fait le vide avant fermeture. Les tubes sont placés dans un bain de sable et sous l'action de la chaleur on voit, lorsque celle-ci atteint 180° environ, le véronal se sublimer et cristalliser à la partie supérieure du tube. On pèse le sublimat cristallin et on en vérifie la nature, par son point de fusion et ses réactions caractéristiques.

Nous avons obtenu des résultats assez variables selon les sujets et chez une même personne ils ne sont pas toujours comparables. Les tableaux ci-après donnent les chiffres obtenus dans une expérience qui représente, à peu près, la moyenne, de nos résultats.

Elimination du Véronal absorbé par suppositoire.

Un suppositoire contenant *exactement* 0 g., 50 de véronal a été administré à 23 h. 30.

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	QUANTITÉ DE VÉRONAL DANS L'URINE ÉMISSE EXPRIMÉE EN MG.	QUANTITÉ TOTALE EN MG. PAR 24 HEURES
1 ^{er}	7 h. 30	480	21	149,5
	11 h. 30	105	8	
	13 h. 30	85	4	
	16 h. 45	160	38	
	18 h. 30	160	42, 5	
2 ^e	21 h. 30	260	36	162,3
	7 h. 30	440	48,5	
	10 h. 15	180	18	
	12 h.	165	20,8	
	13 h. 45	115	22	
	16 h. 45	120	23	
	21 h.	140	30	
3 ^e	7 h. 30	470	25	65
	10 h. 45	130	12	
	12 h. 45	120	10	
	15 h.	160	10	
	18 h.	180	8	
	22 h.	210		
	7 h. 30	430		
4 ^e	11 h.	160		
	14 h.	180	Néant	
	16 h.	220	Néant	
	21 h.	310	Néant	
	Total général :			

Nous avons donc retrouvé dans l'urine, après trois jours, 76 p. 100 du véronal administré par suppositoires.

Elimination du Véronal absorbé par cachet.

Un cachet contenant *exactement* 0 g., 50 de véronal a été administré à 23 h. 30.

JOUR	HEURE	QUANTITÉ D'URINE ÉMISE EN CM ³	QUANTITÉ DE VÉRONAL DANS L'URINE ÉMISE EXPRIMÉE EN MG.	QUANTITÉ TOTALE EN MG. PAR 24 HEURES
1 ^{er}	7 h. 30	350	20	123,5
	10 h. 30	135	18	
	13 h. 45	235	37,5	
	16 h. 45	125	15	
	19 h. 15	180	18,5	
	21 h. 15	115	14,5	
2 ^e	7 h. 30	420	20,5	80
	11 h. 45	190	18,5	
	13 h. 30	140	8	
	16 h. 30	360	11,5	
	21 h. 30	260	21,5	
3 ^e	7 h. 30	360	32	132
	10 h. 15	170	18	
	12 h. 30	175	34	
	16 h.	290	22	
	19 h. 30	210	12	
	23 h. 30	350	14	
4 ^e	8 h.	420	20	50
	12 h. 15	240	8	
	16 h.	175	22	
	19 h.	210		
	23 h. 30	460		
5 ^e	Journée entière	1150	18	18
6 ^e	Journée entière	1270	Néant	
Total général :				403

Nous avons donc retrouvé dans l'urine, après 5 jours d'élimination, 80 p. 100 de la quantité de véronal absorbée.

Nous devons dire que, dans quelques-uns de nos essais, le véronal s'est éliminé avec le même rythme, qu'il soit administré par suppositoires ou par cachets. Mais, on trouve généralement, dans l'urine, une quantité totale de véronal un peu moindre, lorsque le médicament a été administré par suppositoire.

Néanmoins, de l'ensemble des résultats que nous avons obtenus, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° Le véronal, administré par suppositoires, est absorbé par la muqueuse rectale et se retrouve, dans les urines, à des doses très sensiblement identiques à celles constatées après administration du même médicament, sous forme de cachets.

2° Le véronal, administré, sous forme de suppositoires, s'élimine souvent de l'organisme plus rapidement que lorsqu'on l'absorbe par voie buccale.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE DES FORMES PHARMACEUTIQUES : SUPPOSITOIRES ET OVULES

CHAPITRE IX

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Avant d'aborder l'étude de la préparation des suppositoires et des ovules, il nous semble utile de préciser quelles sont les qualités qu'ils doivent présenter.

La Pharmacopée française indique le point de fusion du beurre de cacao, mais cela n'est pas suffisant. Elle devrait imposer une valeur maximum du point de fusion des suppositoires et des ovules. Nous en avons trouvé, en effet, de diverses provenances, dont le point de fusion dépassait 40° . Peu de Pharmacopées étrangères sont, du reste, plus précises. La Pharmacopée des Etats-Unis note cependant que, si l'on peut ajouter de la cire au beurre de cacao, le point de fusion du mélange ne doit pas dépasser 37° . La Pharmacopée italienne indique que les suppositoires doivent fondre vers 38° . Ces valeurs sont trop élevées. Nous estimons que le point de fusion des suppositoires et des ovules devrait être au maximum de 36° , pour qu'ils puissent, à coup sûr, fondre à la température du corps humain.

D'autres qualités doivent être exigées.

Signalons, à ce sujet, les travaux de LEWIN et ESCHBAUM [79], A. MANSEAU [90], THOMAS Y. SMITH [122] qui ne nous paraissent pas avoir tenu suffisamment compte des conditions pratiques dans lesquelles les suppositoires et les ovules se préparent dans les officines.

Nous croyons pouvoir résumer ainsi les qualités à exiger :

1° Les suppositoires et les ovules doivent fondre à une température comprise entre 30 et 36°.

2° Les médicaments doivent être uniformément répartis dans la masse, dissous autant que possible, ou parfaitement émulsionnés.

3° Tous les suppositoires ou ovules d'une même prescription doivent avoir rigoureusement le même poids et contenir exactement la dose prescrite de substance active.

4° Les suppositoires et les ovules doivent être préparés et conservés de telle sorte qu'ils soient à l'abri de toute souillure.

La préparation d'un suppositoire ou d'un ovule, dont la formule comprend deux éléments différents :

— un ou plusieurs principes actifs,

— un excipient convenable,

doit tendre à la réalisation des qualités que nous venons d'énumérer.

Nous étudierons les excipients qui peuvent être utilisés et nous examinerons comment doit s'effectuer la préparation des suppositoires et des ovules. Auparavant, nous dirons quelques mots de leur poids et de leur forme.

CHAPITRE X

**POIDS ET FORMES
DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES**

1^o POIDS DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES

Si nous examinons les différentes éditions de la Pharmacopée française, nous constatons que le poids moyen des suppositoires a toujours été en diminuant.

Le Codex de 1818 indique simplement qu'ils sont tantôt de la grosseur d'une plume à écrire, tantôt aussi gros que le petit doigt. L'édition de 1866 précise que « le poids ordinaire d'un suppositoire est de 5 grammes » et effectivement les formules indiquées correspondent à ce poids. Le Codex de 1884 modifie le poids qui devient de 4 grammes pour les suppositoires d'adultes et de 2 grammes pour ceux destinés aux enfants. Seule la proportion d'excipient a varié, la dose de médicament étant la même dans chaque suppositoire.

Au Codex de 1908, si le poids ordinaire d'un suppositoire pour enfant est toujours de 2 grammes, il est de 3 grammes pour les adultes, avec les mêmes doses d'aloès et d'extrait de ratanhia que précédemment.

Dans les Pharmacopées étrangères, les poids varient généralement de 1 à 5 grammes. La Pharmacopée anglaise indique 1 gramme pour les suppositoires à base de beurre de cacao, « et 2, 4, 8 grammes ou toute autre grandeur demandée » pour les suppositoires de glycérine solidifiée. La Pharmacopée allemande fixe le poids des suppositoires à 2 à 3 grammes pour les enfants et à 4 à 6 grammes pour

les adultes. Les Pharmacopées belge et hollandaise indiquent 2 à 5 grammes.

En ce qui concerne les ovules, nous devons signaler une grande variation de poids, selon les pays.

En France, d'après les indications du Codex, les ovules pèsent de 15 à 16 grammes. C'est ce même poids qui est indiqué par la Pharmacopée espagnole. L'écart est plus grand dans la Pharmacopée italienne (10 à 15 grammes), ou belge (5 à 15 grammes).

La Pharmacopée suisse distingue les boules vaginales, absolument sphériques, dont le poids est de 3 à 5 grammes et les ovules, de forme ovoïde, qui pèsent de 8 à 10 grammes.

2° FORME DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES

Nous n'insisterons pas sur les ovules qui ont, à peu près partout, la forme ovoïde que nous connaissons, forme d'ailleurs très rationnelle.

Pour les suppositoires, le Codex de 1908 indique une forme conique ou ovoïde allongée. La Pharmacopée italienne précise que « leur longueur est de 2 à 5 cm. et leur largeur de 1 cm. à 1 cm., 5 ».

A l'étranger, les formes sont très variées comme on pourra en juger par les gravures ci-contre (fig. 2, 4 à 12). Dans *The British Pharmaceutical Codex* [128], nous lisons que les suppositoires peuvent occasionnellement être en forme de torpille « torpédo ».

En France, les suppositoires à base de beurre de cacao, préparés dans des moules métalliques, à froid ou à chaud, ont une forme ovoïde très allongée (fig. 2, 2).

Les suppositoires coulés dans des cornets de papier sont exactement coniques et pointus (fig. 2, 1). Les suppositoires de glycérine sont ovoïdes (fig. 2, 3) ou coniques.

A notre avis, la forme (2) est la plus commode, à condition que la pointe soit très atténuée. L'introduction est beaucoup plus aisée qu'avec la forme ovoïde (3), surtout chez les enfants. La forme qui toutefois nous paraît la meilleure est la forme anglaise (4) qui ressemble à l'extrémité d'une canule en os pour injections ; l'introduction, surtout chez les enfants, est très commode.

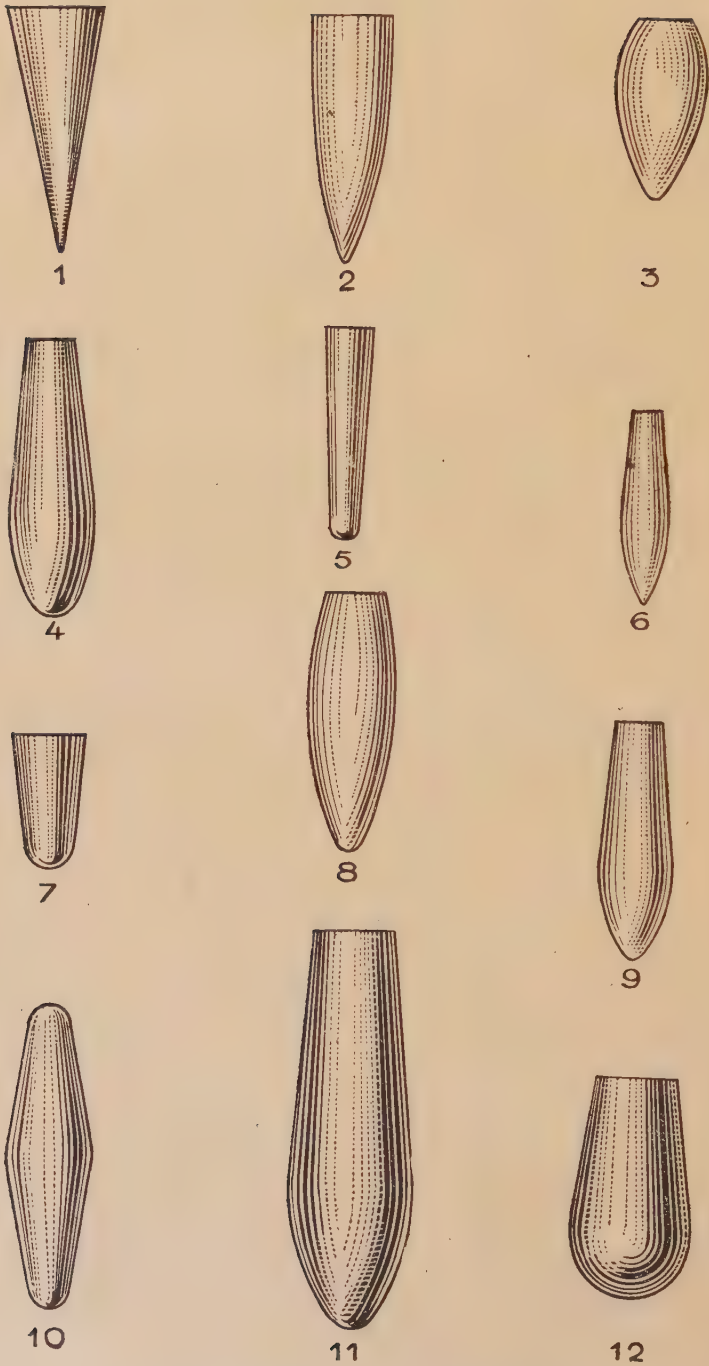


Fig. 2. — Quelques formes de suppositoires
utilisés en France et à l'Etranger.

On a beaucoup critiqué la forme pointue des suppositoires coulés dans des moules en papier. On a dit notamment que souvent les médicaments étaient à l'extrémité de la pointe et que, celle-ci se brisant facilement, on n'introduisait qu'une masse inactive. Nous ne retiendrons pas cette critique, car les médicaments sont uniformément répartis dans un suppositoire préparé convenablement. Nous ne contestons pas que les suppositoires trop pointus soient plus fragiles ; mais les cornets de papier sont des moules tellement commodes que nous ne pouvons nous résoudre à les condamner sans appel. On peut très bien, du reste, éviter un sommet trop pointu et, avec un peu d'habitude, on arrive à préparer des suppositoires à pointe mousse.

Cette question de la forme des suppositoires est d'importance secondaire et nous ne l'avons abordée que parce qu'elle avait été traitée par deux ou trois auteurs.

CHAPITRE XI

ÉTUDE DES EXCIPIENTS

L'excipient d'un suppositoire ou d'un ovule, doit répondre à certaines conditions qui, à notre avis, sont les suivantes :

1° Une masse pour ovules ou pour suppositoires, doit être telle que, même après incorporation de médicaments, son point de fusion ne dépasse pas 36°. Ce point de fusion ne doit pas, non plus, être trop bas, car il ne permettrait pas une bonne conservation du produit, pendant la saison chaude notamment.

2° Pour que la préparation des suppositoires et des ovules soit aisée, l'excipient doit se solidifier complètement à une température, aussi voisine que possible de celle du point de fusion.

3° L'excipient doit pouvoir se conserver longtemps sans altération. Il doit être sans action propre.

Les produits ou les mélanges de produits proposés, comme excipients des suppositoires ou des ovules, sont innombrables et nous ne pouvons songer à les mentionner tous.

Si nous examinons les éditions successives des différentes Pharmacopées, nous voyons l'évolution des formules d'excipients, depuis le miel cuit jusqu'au beurre de cacao et à la glycérine solidifiée.

Le Codex français de 1818, indiquait uniquement le miel blanc et c'est en 1866 qu'apparaît, dans notre Pharmacopée, le beurre de cacao et en 1908, la glycérine solidifiée. Dans la Pharmacopée anglaise de 1864, on cite comme

excipient des suppositoires de morphine, un mélange à parties égales de sucre, cire blanche et axonge ; cette masse a été remplacée dans l'édition de 1867 par :

Cire blanche	1 g.
Axonge benzoinée	3 g., 20
Beurre de cacao	4 g., 50

Dans l'édition de 1874, de la Pharmacopée britannique, nous trouvons, pour excipient des suppositoires au tanin :

Glycérolé d'amidon	2 g., 50
Savon râpé	5 g.
Amidon	Q. S.

C'est en 1898 que cette Pharmacopée mentionne, pour la première fois, la masse glycérine-gélatine.

En examinant les différentes Pharmacopées, nous constatons, qu'à de rares exceptions près, on tend à employer surtout le beurre de cacao, comme excipient des suppositoires, alors que la glycérine-gélatine est, à peu près seule, utilisée pour la confection des ovules. C'est ainsi que la Pharmacopée espagnole n'a plus conservé, comme excipient, le miel, qui figurait encore dans l'édition de 1915 (suppositoires de miel composés, avec poudre d'aloès et chlorure de sodium). Notons cependant que la Pharmacopée anglaise, emploie, pour les suppositoires de phénol, le beurre de cacao additionné de 4 pour 100 de cire. Le stéarate de soude est utilisé aux Etats-Unis et la Pharmacopée suédoise indique comme excipient : lanoline, huile de ricin, huile d'olive et cire.

Mais, en règle générale, on peut dire que le beurre de cacao et la glycérine-gélatine sont, de tous les excipients, les plus utilisés ; nous les étudierons donc plus longuement. Nous dirons, ensuite, quelques mots d'un certain nombre de formules que nous avons étudiées.

1° Beurre de Cacao

Le beurre de cacao est la matière grasse, retirée par expression à chaud, de la graine du cacaotier *Theobroma cacao* (Malvacées).

Le Codex de 1884 indiquait le mode de préparation du beurre de cacao. Le Codex de 1908 n'en donne que les caractères et les essais.

« Le beurre de cacao se présente généralement dans le commerce en plaques rectangulaires. Il est légèrement brillant, d'une teinte blanc jaunâtre, onctueux au toucher. Sa saveur est douce et agréable ; son odeur rappelle celle du chocolat.

« Le beurre de cacao fond de $+ 30^{\circ}$ à $+ 33^{\circ}$. Il conserve facilement l'état liquide au-dessous de cette température, par suite de surfusion, puis se solidifie à $+ 23^{\circ}$.

« Il se dissout à chaud, dans vingt parties d'alcool absolu. Il est très soluble dans l'éther ».

Nous nous permettrons deux observations. Nous avons été amené, au cours de ce travail, à examiner de nombreux échantillons de beurre de cacao de provenances très différentes ; la plupart fondaient à des températures comprises entre 30° et 33° ; mais nous avons trouvé des beurres de cacao dont le point de fusion était inférieur à 30° , 26° même pour un échantillon qui provenait d'une fabrique de chocolat très connue, et répondait par ailleurs aux exigences du Codex.

D'autre part, le point de solidification de 23° , indiqué par le Codex, est un peu élevé. On doit le considérer comme

trop rigoureux et il faut admettre, à notre avis, une tolérance d'un ou deux degrés.

Les essais imposés par le Codex sont les suivants :

« La solution alcoolique de beurre de cacao ne doit pas rougir le tournesol (acides gras). Une partie de beurre de cacao doit donner avec deux parties d'éther officinal une solution limpide (graisses animales).

L'indice d'iode devra être compris entre 34 et 38.

L'indice de saponification, quoique très important, ne figure pas au Codex de 1908 pour le beurre de cacao. Il permet cependant de déceler la présence de beurre de coco ou de beurre de palmier qui élèvent considérablement cet indice. C'est le nombre de milligrammes de potasse nécessaire pour saponifier complètement 1 gramme de beurre de cacao.

On saponifie à l'ébullition par un volume connu d'une solution titrée de potasse et on titre l'excès de potasse.

On n'a pas à calculer l'indice d'acidité, puisque le beurre de cacao doit être rigoureusement neutre.

Le beurre de cacao peut être falsifié ; classiquement, on signale l'addition de beurre de karité.

Signalons l'essai du beurre de cacao sous l'écran de Wood qui permet de déceler, très rapidement, la plupart des falsifications et d'affirmer si le beurre de cacao a été extrait à chaud ou par des solvants appropriés.

Le beurre de cacao est un excipient convenant parfaitement à la préparation des suppositoires, son point de fusion étant d'environ 33°. Il a l'inconvénient de ne se solidifier qu'à 23° ; mais un opérateur exercé résoudra facilement les difficultés résultant de ce défaut.

Nous avons constaté, en étudiant les suppositoires au chloral, que le point de fusion du beurre de cacao était notablement diminué par addition de ce médicament. Cela nous a amené à penser que l'addition de médicaments pouvait in-

fluer sur le point de fusion et nous avons cherché à savoir dans quelles limites, il pouvait varier.

Nous avons trouvé, sur ce point, une étude de MALTBY-CLAGUE [87]. Cet auteur avait préparé des suppositoires contenant de l'azotate ferrique et du chlorhydrate de morphine.

Le point de fusion de ces suppositoires était de 113° F., soit 36° C.

L'addition de 10 p. 100 d'azotate ferrique, élève le point de fusion de 18° F. (10° C.), s'il est mêlé à froid et abandonné six mois, le point de fusion n'est élevé que de 8° F. (4° 4 C.).

Voici la liste des autres essais effectués par MALTBY-CLAGUE [87] et les résultats qu'il a obtenus.

L'addition de :

10 p. 100 de chlorure ferrique, élève le point de fusion de 13° F. (7° 2 C.).

10 p. 100 d'acide azotique, élève le point de fusion de 28° F. (15° 5 C.).

0,3 p. 100 d'azotate d'argent, élève (après deux ans) le point de fusion de 17° F. (9° 4 C.).

5 p. 100 d'acétate de plomb, élève le point de fusion de 10° F. (5° 5 C.).

20 p. 100 de carbonate de plomb, élève le point de fusion de 12° F. (6° 6 C.).

20 p. 100 de tanin, élève le point de fusion de 13° F. (7° 2 C.).

25 p. 100 d'oxyde de zinc, élève le point de fusion de 14° F. (7° 7 C.).

MALTBY-CLAGUE [87] conclut que l'élévation du point de fusion est due à l'action réciproque des substances et du beurre, des sels métalliques et des acides gras, pouvant se former parfois. Ces processus entrent en jeu pour les suppositoires de bismuth, de plomb ou de zinc ; tandis que les sels ferriques agiraient par leur radical acide. Cette étude que nous avons très brièvement résumée est fort intéressante ; mais elle a peu d'applications pratiques, car elle ne porte

que sur des médicaments rarement prescrits en suppositoires ou sur des doses peu normales. Elle nous a néanmoins incité à examiner les deux problèmes suivants :

a. Le point de fusion d'un suppositoire varie-t-il notablement avec le temps?

b. Dans quelle mesure le point de fusion du beurre de cacao varie-t-il lorsqu'on lui ajoute des doses normales de médicaments usuels?

En ce qui concerne la première question, nous devons dire que le point de fusion du beurre de cacao ne varie pas très sensiblement avec le temps, la variation ne peut pas, en tout cas, être un obstacle à l'emploi du beurre de cacao comme excipient des suppositoires, elle ne dépasse pas, en effet, 1° après douze mois de conservation.

Les médicaments ajoutés au beurre de cacao, aux doses courantes, ne font pas non plus varier sensiblement son point de fusion. Le chloral serait le produit qui l'abaisserait le plus notablement et il n'est guère possible d'obtenir des suppositoires se solidifiant convenablement et renfermant plus de 10 p. 100 d'hydrate de chloral si l'on utilise le beurre de cacao, comme seul excipient. Nous verrons comment il est possible de remédier à cet inconvénient.

On a proposé de mêler le beurre de cacao à d'autres excipients, pour permettre notamment l'addition de liquides aux suppositoires. Nous allons examiner quelques-uns de ces mélanges.

a) **ADDITION DE CIRE AU BEURRE DE CACAO**

De très nombreux auteurs ont proposé d'ajouter de la cire au beurre de cacao ; certaines Pharmacopées admettent cette addition W. SCOVILLE [119], dans un travail sur les suppositoires au chloral, entrepris afin de rechercher les avantages que pouvait offrir l'emploi de la cire d'abeille, du blanc de baleine, du beurre de cacao ou de la paraffine pour l'exécution des différentes formules de suppositoires, aboutit aux conclusions suivantes :

1° Les suppositoires, contenant 25 p. 100 de chloral, peuvent être faits à chaud ou à froid, avec le beurre de cacao pour seul véhicule. Si l'on opère à chaud il est nécessaire de refroidir rapidement la masse dans un mélange de glace et de sel.

2° On peut employer le blanc de baleine en égale proportion avec le chloral, les phénols ou les huiles volatiles et les suppositoires fondent bien à la température du corps.

3° La cire blanche élevant le point de fusion des autres substances, beaucoup plus que le blanc de baleine, on ne doit l'employer qu'en petites quantités, soit moins de 10 p. 100.

4° On doit tendre à substituer le blanc de baleine à la cire.

La question du point de fusion, des différents mélanges de cire et de beurre de cacao, a d'ailleurs été fort bien étudiée par RÜL et VAN DER WIELEN [116].

Nous avons repris leurs expériences avec différents échantillons de beurre de cacao et de cire ; nous avons trouvé des chiffres qui ne diffèrent pas sensiblement des leurs.

Le tableau ci-après résume ces divers essais.

POURCENTAGES DE CIRE	EXPÉRIENCE DE RÜL ET VAN DER WIELEN	ESSAIS RENOUVELÉS PAR NOUS.					MOYENNE DES RÉSULTATS
		1	2	3	4	5	
0,50	32° 4						
1	32° 2	32°5	32°5	32°8	32°	26°	32° 5
2		32°	32°3	32°5	31°8	25°5	32° 2
2,04	31° 4						
3	31° 2	31°8	31°9	32°	32°	25°	32°
3,04	31°						
3,05	31° 2						
3,08	31° 9						
3,50	32° 8	32°8	33°	32°5	32°2	26°	32° 5
4		33°	33°2	32°8	33°	26°5	33°
4,05	32° 6						
4,08	34° 8						
5		36°5	36°5	36°	35°8	27°	36°
6		38°	37°5	38°2	38°	27°8	38°
6,05	37°						
Beurre de cacao pur	32° 5	33°	32°8	33°	32°4	26°	33°

1. Nous n'avons pas tenu compte des essais de la colonne 5, effectués avec un beurre de cacao à point de fusion particulièrement bas.

Nous avons déterminé les points de fusion, soit au bain d'huile soit par le procédé suivant, qui nous a donné d'excellents résultats :

On aspire le beurre de cacao fondu, dans la partie effilée d'une pipette Pasteur et on le laisse solidifier. On détache le tube capillaire et on le fixe au réservoir d'un thermomètre, on plonge le tout dans un vase rempli d'eau et on chauffe très lentement. On fait la lecture au moment exact où le beurre de cacao commence à couler du tube capillaire.

Ces essais nous montrent que jusqu'à 4 p. 100 de cire, le mélange conserve un point de fusion inférieur ou égal à celui du beurre de cacao pur. Si l'on dépasse, même légèrement, ce taux le point de fusion s'élève très rapidement. Le taux de 4 p. 100 de cire sera donc un seuil à ne pas dépasser.

Quels peuvent être les avantages de l'addition de cire au beurre de cacao ?

Elle permet une solidification beaucoup plus rapide de la masse, ce qui influe considérablement sur son homogénéité, surtout lorsque y sont incorporées des substances médicamenteuses insolubles. Elle permet d'autre part l'addition de solutions aqueuses ; on peut incorporer jusqu'à 1 gramme de liquide à un suppositoire de 3 grammes, avec une masse contenant 3 p. 100 de cire.

L'addition de 2 à 4 p. 100 de cire au beurre de cacao, présente donc de réels avantages sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir, quand nous traiterons de la préparation des suppositoires.

b) ADDITION DE LANOLINE AU BEURRE DE CACAO

La lanoline anhydre, absorbant deux fois son poids d'eau sans changer de consistance, il est compréhensible que l'on ait songé à l'ajouter au beurre de cacao, lorsqu'on veut incorporer des liquides dans un suppositoire. Un pharmacien de Somain, BRONTIN [15], avait proposé d'ajouter 10 p.

100 de lanoline au beurre de cacao pour les suppositoires contenant des extraits ou des substances solubles dans l'eau. La masse ainsi obtenue a l'aspect du beurre de cacao pur. D'après nos essais, le point de fusion se trouve dans les limites convenables, 33° environ ; mais la teneur en lanoline ne permet pas d'incorporer plus de 0 g., 50 à 0 g., 60 de liquide par suppositoire de 3 grammes.

DIEDONNÉ [36] avait proposé d'ajouter au beurre de cacao de la lanoline en plus forte proportion et un peu de paraffine et il avait proposé la formule d'excipient suivante :

Paraffine	1 partie	•
Lanoline anhydre	9 parties	
Beurre de cacao	20 parties	

D'après lui, cette masse avait un point de fusion de 35°. Les suppositoires que nous avons préparés avaient une consistance solide très convenable, mais ils étaient très friables et se démoulaient assez mal. Leur point de fusion était voisin de 33°.

Nous ne voyons donc pas un grand intérêt à utiliser la lanoline, car si l'on en emploie peu, on ne peut incorporer qu'une faible quantité de liquide et si on en ajoute 30 p. 100 les suppositoires sont à peine présentables. Nous préférons donc l'addition de 3 à 4 p. 100 de cire, au beurre de cacao.

c) ADDITION DE CHOLESTERINE AU BEURRE DE CACAO

La cholestérine permet l'incorporation à la vaseline, d'une notable proportion de liquide. Il était normal de songer à l'utiliser pour permettre l'incorporation de liquides dans les suppositoires. D'après nos essais, les résultats sont moins satisfaisants que ceux que l'on obtient avec le beurre de cacao contenant 3 à 5 p. 100 de cire.

d) **ADDITION D'AXONGE AU BEURRE DE CACAO**

LEWIN et ESCHBAUM [79] ont proposé comme excipient des suppositoires, un mélange de :

Beurre de cacao	3 g.
Axonge	9 g., 50

Nous devons avouer que nous n'avons jamais réussi à obtenir des suppositoires avec une telle masse, qui, d'ailleurs, se conserve très mal.

2° Glycérine - Gélatine

Nous traiterons, séparément, la masse pour ovules ou suppositoires médicamenteux et les suppositoires à la glycérine. Diverses Pharmacopées ont des formules différentes dans les deux cas et cela se conçoit. Dans la préparation des suppositoires à la glycérine, on cherche à avoir la teneur la plus élevée possible en glycérine. Alors que, pour la masse, on cherche seulement à avoir un excipient répondant aux conditions générales indiquées plus haut.

Quels que soient les proportions et les modes opératoires adoptés la formule contiendra toujours : gélatine et glycérine. La glycérine sera, bien entendu, la glycérine officinale, de densité 1,26 à + 15° et neutre au tournesol.

Pour la gélatine, le Codex français prescrit d'employer la variété appelée grenétine.

La gélatine est un produit de transformation de l'ossein qui, sous l'action prolongée de l'eau à l'ébullition ou plus rapidement à l'autoclave à 110—120°, se transforme en un produit d'hydratation ou en un isomère : la glutine ou gélatine.

La gélatine pure, ou grenétine (du nom de son inventeur GRENER), est extraite des cartilages osseux de veau et des peaux récentes de jeunes animaux. Elle est incolore et se présente en lames minces, longues, transparentes, flexibles,

à coupure nette et non esquilleuse. Elle donne, à chaud, un liquide qui prend une consistance de gelée par refroidissement, dans la proportion de 1 p. 100.

Le Codex de 1908 et son supplément de 1925 indiquent l'essai suivant :

La solution aqueuse de grenétine doit être neutre au tournesol ou faiblement acide (l'acidité, exprimée en acide chlorhydrique, ne doit pas dépasser 1,5 p. 100).

Différents auteurs ont écrit que la marque de gélatine utilisée avait une grande importance. DIEUDONNÉ [36] accordait sa préférence à la gélatine dure COIGNET. L. DELAHAYE [32] affirmait ne pouvoir obtenir de beaux ovules qu'avec la gélatine suisse. Nous avons essayé des gélatines provenant de différentes maisons françaises ; nous avons fait venir de la gélatine de deux fabriques étrangères (Suisse et Allemande) ; quelle qu'en soit la provenance, nous devons conclure que la gélatine donne les mêmes résultats pour la préparation des ovules ou des suppositoires, si on a soin de prendre une belle qualité répondant aux exigences du Codex.

Il est en tout cas incontestable que la glycérine seule peut servir de véhicule à la gélatine, dans la confection de cette masse. On a proposé de dissoudre la gélatine dans l'eau, mais, après quelques jours, les ovules ainsi préparés sont informes et, par suite de l'évaporation de l'eau, leur volume est réduit des deux tiers ; ils sont inutilisables.

Mêler la gélatine à un mucilage de gomme arabique ne vaut pas mieux, la conservation d'une telle masse étant des plus défectueuse. Nous ne nous occuperons donc que de la masse glycérine-gélatine.

Nous allons tout d'abord voir les formules indiquées par quelques Pharmacopées et rassemblées dans le tableau ci-après.

PHARMA- COPÉES	FORMULES.	QUANTITÉ DE GÉLATINE	MODES OPÉRATOIRES
France	Gélatine offi- cinale lavée et séchée .. 10 g. Eau distillée . 30 g. Glycérine ... 60 g.	10 p. 100	Laissez la gélatine en contact avec l'eau jusqu'à ce que celle-ci soit entièrement absorbée. D'autre part chauffez modérément la glycérine, etc.
Belgique	Gélatine 1 g. Glycérine ... 7 g. Eau Q. S.	14,3 p. 100	On ajoute à la gélatine de l'eau en Q.S. pour la recouvrir, on laisse 12 heures en contact; on ajoute la glycérine et on chauffe jusqu'à dissolution et évaporation de l'eau.
Espagne	Gélatine pure. 120 g. Glycérine ... 880 g. Eau distil. .. 250 g.	12 p. 100	On chauffe le mélange au bain-marie, à une température inférieure à 100°, jusqu'à ce que le poids total soit ramené à 1.000 g.
Etats-Unis	Gélatine 100 g. Glycérine ... 100 g. Eau Q. S.	25 p. 100	Le médicament est dissous dans une quantité d'eau égale au poids de la masse employée, celle-ci est donc diluée au 1/2.
Hollande	Gélatine 3 g. Glycérine ... 30 g. Eau Q. S.	10 p. 100	On opère comme dans la pharmacopée française, mais on évapore jusqu'à 33 g.
Mexique	Gélatine 30 g. Eau 450 g. Glycérine ... 1.650 g.	moins de 2 p. 100	On fait macérer pendant 3 heures la gélatine dans l'eau, on ajoute la glycérine, puis on porte à l'autoclave à 105° jusqu'à dissolution.
Suisse	Gélatine 2 g. Eau 4 g. Glycérine ... 10 g.	16 p. 100	La Pharmacopée suisse n'indique aucun mode opératoire.

L'examen de ces formules nous montre de grandes variations dans la proportion de gélatine employée de 2 à 25 p. 100.

L. DELAHAYE [32] a fait une étude sur les proportions respectives de gélatine et de glycérine à employer. Mais il proscriit l'eau de ses formules. Il écrit :

« L'eau, quelle que soit la proportion employée, soit en
« mélange avec la glycérine, soit directement pour ramol-
« lir les feuilles de gélatine, présente toujours un inconvé-
« nient que, par suite de son évaporation, les ovules et les
« suppositoires, diminuent de volume et se déforment. La
« glycérine employée seule ne présente pas ce désagrè-
« ment ; au contraire les ovules et les suppositoires, pré-
« parés au moyen d'une masse composée de gélatine et de
« glycérine seulement, augmentent de volume après quel-
« ques jours de conservation et ne se déforment pas ; tout
« au plus constate-t-on une légère facette au point de con-
« tact, avec la surface sur laquelle ils reposent. »

C'est pour cela que L. DELAHAYE [32] utilise uniquement de la gélatine suisse, car, à son avis, seule elle se dissout dans la glycérine, la gélatine COIGNET nécessitant l'eau, dans laquelle on doit la ramollir préalablement.

Nous n'avons trouvé aucune différence dans les gélatines que nous avons utilisées, françaises, allemandes ou suisses, quant à leur dissolution dans la glycérine, sans ramollissement préalable dans l'eau. Si l'on a soin d'employer une gélatine de bonne qualité, si on la coupe en fins morceaux que l'on ajoute peu à peu dans la glycérine chaude, on arrive très bien à une dissolution complète. Mais cette opération est longue et oblige à chauffer un peu trop la glycérine, ce qui, à notre avis, est un inconvénient. D'ailleurs les objections de DELAHAYE [32] sont de bien minime importance, car en utilisant la formule du Codex français, on obtient des suppositoires et des ovules qui

conservent parfaitement leur forme et qui ne diminuent pas sensiblement de volume. Quelle que soit la formule employée, on n'évitera jamais la facette au point de contact de l'ovule avec la surface où il est posé.

Nous voyons, au contraire, un grand avantage à l'emploi de l'eau. La préparation est d'abord beaucoup plus rapide et puis il est possible de dissoudre dans l'eau beaucoup de médicaments qui sont beaucoup mieux répartis dans la masse et plus complètement absorbés que s'ils ne sont pas dissous.

Nous ne suivrons pas non plus L. DELAHAYE [32] lorsqu'il propose des proportions de gélatine variables selon les médicaments à incorporer. Son étude est certainement très intéressante, mais les légers avantages, résultant de son *modus operandi*, ne compensent pas les inconvénients pratiques que représenterait la nécessité de préparer, à l'officine, une masse spéciale pour chaque formule.

Nous avons étudié les différentes proportions de glycérine et de gélatine, à employer en suivant le mode opératoire du Codex et en employant les formules indiquées dans le tableau ci-contre.

C'est le mode opératoire français qui nous paraît le plus pratique. Placer la masse à l'autoclave jusqu'à dissolution de la gélatine, comme l'indique la Pharmacopée mexicaine, nécessite l'ouverture de l'autoclave, à plusieurs reprises, pour s'assurer de la dissolution de la gélatine, ce qui complique les manipulations.

D'autre part, nous estimons que la masse doit être chauffée le moins possible, pour être d'une bonne consistance et surtout pour avoir un point de fusion convenable. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point, lorsque nous traiterons de la préparation.

FORMULES.	OBSERVATIONS.
Gélatine 5 g. Eau distillée .. 15 g. Glycérine 80 g.	La solidification est longue, la masse obtenue n'a pas assez de consistance, elle est beaucoup trop molle et les ovules se déforment presque instantanément.
Gélatine 6 g. Eau distillée .. 15 g. Glycérine 79 g.	Remarques identiques à celles de la formule précédente.
Gélatine 7 g. Eau distillée .. 18 g. Glycérine 75 g.	La solidification est nettement plus rapide, mais la masse est encore un peu trop molle.
Gélatine 8 g. Eau distillée ... 25 g. Glycérine 67 g.	La solidification est assez rapide et la masse, suffisamment consistante, se conserve assez bien.
Gélatine 10 g. Eau distillée ... 30 g. Glycérine 60 g.	Cette formule est celle du Codex français ; elle donne de bons résultats.
Gélatine 12 g. Eau distillée ... 30 g. Glycérine 58 g.	Bonne formule ; la masse est peut-être un peu dure, mais d'une parfaite conservation.

Nous pensons donc que la masse pour suppositoires doit renfermer environ 10 p. 100 de gélatine et qu'elle peut sans inconvénient contenir 30 p. 100 d'eau, mais, à notre avis, ce doit être un maximum.

3° Agar-Agar

Certains auteurs ont proposé des masses à base d'agar-agar pour la préparation des suppositoires et des ovules. On a indiqué la formule suivante :

Agar-agar en petits fragments ..	10 g.
Eau distillée	200 g.

Former une pâte molle à l'aide de la chaleur et en remuant continuellement, puis ajouter :

Glycérine officinale	200 g.
----------------------------	--------

Mêler et couler.

Les poudres médicamenteuses seront ajoutées à la glycérine avant son addition au premier mélange.

Nous avons essayé cette formule et nous estimons qu'elle est à rejeter. Nous avons fait varier les proportions d'agar-agar et de glycérine sans obtenir de résultats satisfaisants. La masse ainsi préparée n'est pas d'un bel aspect, elle est opaque et, ce qui est plus grave, elle ne se conserve que fort peu de temps. Au bout de 10 à 12 jours, elle est à peu près inutilisable, elle est dure et se brise facilement.

L. DELAHAYE [32] avait fait les mêmes remarques et il proposait, pour assurer la conservation d'ovules à base d'agar-agar « de les plonger immédiatement à leur sortie « du moule dans un mélange de beurre de cacao et de cire, « de manière à les englober dans une couche mince de matière grasse, laquelle par son imperméabilité s'oppose à « l'évaporation de l'eau et les conserve dans leur état primitif ».

Nous avons suivi ces indications, et, si les ovules ainsi obtenus se conservent mieux, leur conservation est infini-

ment moins bonne que celle des suppositoires ou ovules à la glycérine-gélatine ou au beurre de cacao. D'autre part, cet enrobage constitue une opération supplémentaire, qui n'est pas aussi commode à effectuer qu'on pourrait le supposer, si l'on veut obtenir une couche uniforme de beurre de cacao.

L'agar-agar a eu néanmoins d'autres partisans et LEWIN et ESCHBAUM [79] le préfèrent à la gélatine et au beurre de cacao. Ils utilisent l'agar-agar pulvérisé et préalablement neutralisé par addition de 1 p. 100 de bicarbonate de soude. Leur formule est la suivante :

Poudre d'agar-agar neutralisée ...	1 partie
Eau	29 parties

On introduit dans une fiole ordinaire, on bouche et on maintient 10 minutes au bain-marie bouillant. On a une masse visqueuse, facile à couler et se solidifiant promptement.

Cette masse doit se préparer, disent ces auteurs, au moment du besoin. Nous avons effectué cette préparation ; les ovules obtenus, si on les conserve à l'air libre ou enfermés dans une boîte métallique du modèle habituel, restent intacts une heure ou deux environ. Au bout de 12 heures, les ovules ont la grosseur d'un suppositoire pour adulte et après 15 à 18 heures, il ne reste qu'une masse noirâtre, dure, du volume d'un grain de café. Si on a soin d'enfermer la masse dans du papier paraffiné, aussitôt après sa confection, l'évaporation étant plus lente, la conservation est meilleure, mais dans les conditions optima, elle ne dépasse pas quelques jours.

Nous estimons donc que la masse à base d'agar-agar, ne présentant aucun avantage réel, doit être rejetée ; la première qualité d'une masse pour ovules ou suppositoires, devant être de se conserver intacte, au moins plusieurs semaines.

4° Excipients divers

On a proposé des formules d'excipients, aussi nombreuses que diverses et nous avons pu en relever plus de cent dans les revues professionnelles de ces trente dernières années. Nous ne pouvons songer à les reproduire toutes, ce qui allongerait démesurément ce travail et serait d'ailleurs sans intérêt. En voici cependant un certain nombre parmi celles que nous avons particulièrement étudiées.

EMPLOI DE LA LANOLINE-PARAFFINE

Il est avantageux de pouvoir incorporer à la masse des suppositoires des médicaments préalablement dissous, car leur absorption en est grandement facilitée. C'est pour rendre plus aisée l'incorporation des liquides aux suppositoires que plusieurs auteurs ont proposé la lanoline.

CROUZEL [28] propose comme excipient :

Paraffine	1 partie
Lanoline	3 parties

La masse que l'on obtient a une consistance plus dure que celle du beurre du cacao. Elle présente un gros inconvénient c'est qu'elle fond généralement à une température trop élevée. Nous avons effectué plusieurs essais avec des échantillons différents de paraffine et de lanoline ; un mélange a fondu à 38°, mais la plupart fondent autour de 40°, ou même 42°. Il faut noter d'ailleurs que la lanoline anhydre fond à 42° et la paraffine entre 45° et 55°.

EMPLOI DU BLANC DE BALEINE

On a proposé le mélange suivant, pour remplacer le beurre de cacao, comme excipient des suppositoires :

Blanc de baleine	1 partie
dissous dans huile d'olive	3 parties (en poids)

On obtient ainsi un produit fondant à 37°.

Nous avons essayé cette masse qui est absolument inutilisable, même pour la préparation, par fusion, des suppositoires. Le mélange, en effet, se prend très vite en masse, une fois coulé, mais il reste toujours mou ; il est à peu près impossible de le démouler. Les proportions respectives de blanc de baleine et d'huile d'olive, données par l'auteur, sont mauvaises. Si l'on augmente la proportion de blanc de baleine, de façon à avoir un mélange de consistance convenable, on a une masse qui fond à une température beaucoup trop élevée.

EMPLOI DU COPRAOL

On désigne sous le nom de copraol, un produit qui est extrait de l'huile de coco, en débarrassant celle-ci de ses produits les plus fusibles. Son aspect extérieur est assez semblable à celui du beurre de cacao, mais il est inodore et fond à une température légèrement supérieure.

Nous avons été séduit par les qualités que l'on attribuait au copraol et que nous résumons ainsi :

- a.* Diminution de volume que le produit fondu subit par solidification, ce qui permet un démoulage facile.
- b.* Facilité d'incorporer, par agitation, jusqu'à 50 p. 100 de liquide.
- c.* Solidification très rapide.

Malheureusement le copraol est un produit difficile à trouver en France. Nous avons pu nous en procurer, avec

peine, trois échantillons qui étaient tellement différents les uns des autres que nous n'osons affirmer qu'il s'agissait du même produit.

Sur les indications d'un fabricant, nous avons préparé nous-même du copraol en débarrassant l'huile de coco des produits fondant au-dessous de 30°. Mais cet excipient n'a tenu aucune des promesses que nous faisait espérer la littérature et nous lui préférons, sans conteste, le beurre de cacao.

En définitive, nous préconisons, comme excipients des suppositoires ou des ovules, les deux masses couramment utilisées.

a. Beurre de cacao additionné, au besoin, de 3 à 4 p. 100 de cire.

b. Glycérine-gélatine.

CHAPITRE XII

MODES OPÉRATOIRES EMPLOYÉS POUR LA PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES

1. - Choix de l'excipient

Nous avons vu, qu'en règle générale, deux excipients méritaient d'être retenus pour la préparation des suppositoires : beurre de cacao ou glycérine solidifiée, cette dernière étant seule utilisée comme masse à ovules.

L'étude du mécanisme de l'action des suppositoires nous a montré, d'autre part, que pour qu'ils soient facilement et rapidement absorbés, par voie rectale, les médicaments doivent être, autant que possible, dissous. On oublie trop cette condition, cependant essentielle, et il est regrettable que l'on emploie à peu près uniquement le beurre de cacao comme excipient dans les formules magistrales de suppositoires. Remarquons que certaines marques, très connues et très réputées, de suppositoires médicamenteux, sont à base de glycérine solidifiée.

C'est pourquoi, nous estimons que chaque fois qu'un médicament, à administrer par voie rectale, est soluble dans l'eau ou dans la glycérine, on doit employer comme excipient la masse glycérine-gélatine. Lorsqu'au contraire, les médicaments sont insolubles et doivent être émulsionnés dans la masse du suppositoire, le beurre de cacao est préférable.

Il est vrai que le pharmacien doit être l'esclave de la prescription médicale et qu'il ne saurait changer l'excipient prescrit. Mais ce choix de la masse du suppositoire est une notion sur laquelle nous voulions insister, car elle nous paraît importante.

2. - Détermination du poids de l'excipient à employer

Les suppositoires sont généralement prescrits sous l'une des deux formes suivantes :

Carbonate de Bismuth	0 g., 50
Beurre de cacao	2 g., 50

pour un suppositoire n° 10,

ou bien :

Carbonate de bismuth	0 g., 50
Beurre de cacao	Q. S.

pour un suppositoire d'adulte n° 10.

Dans les deux cas, le pharmacien choisira un moule à suppositoires de 3 grammes et mettra 2 g., 50 de beurre de cacao. On ne tient généralement pas compte de la densité des substances mises en suppositoires.

A première vue, en effet, cette question de la densité, par rapport au beurre de cacao, des substances mises en suppositoires, peut paraître négligeable. Cependant, un auteur anglais, THOMAS Y. SMITH [122] y a consacré tout un travail. Il a, dans des essais très précis, déterminé les erreurs causées par le fait de ne tenir aucun compte des densités. Sans aller jusqu'à fixer la quantité exacte de lubrifiant à mettre pour graisser les moules, ainsi que l'a fait THOMAS Y. SMITH [122], nous avons essayé de calculer l'ordre de grandeur de ces erreurs.

Nous prendrons comme exemple le carbonate de bismuth, dont la densité, par rapport au beurre de cacao, est d'environ 4,5.

Les moules métalliques à suppositoires, convenablement serrés, contiennent à peu près 3 g. de beurre de cacao.

En reprenant les formules ci-dessus, nous coulerons donc dans nos moules la masse préparée avec 0 g., 50 de carbonate de bismuth et 2 g., 50 de beurre de cacao. Or le carbonate de bismuth occupera, à poids égal, 4,5 fois moins de volume que le beurre de cacao et 0 g., 50 de carbonate de bismuth occuperont dans le moule le même volume que 0 g., 125 de beurre de cacao.

Comme nous aurons rempli le moule de 3 grammes, chaque suppositoire contiendra 0 g., 375 de masse en trop, soit sensiblement 0 g., 057 de carbonate de bismuth, d'où une erreur en plus de 14 à 15 p. 100. Il est facile de se rendre compte de cette erreur, en coulant successivement dans un même moule une première fois, du beurre de cacao pur, puis, ensuite, la masse précédente. Les suppositoires de beurre de cacao pur pèseront 3 grammes, ceux de bismuth pèseront nettement plus, 3 g., 10 environ.

Pour être rigoureux, on devrait calculer de la façon suivante, le poids de beurre de cacao à employer :

Poids total du suppositoire	3 g.
Déduction en raison du	0 g., 50
volume occupé par le	} $\frac{\quad}{4} = 0 \text{ g., } 125$
carbonate de bismuth	
Poids de beurre de cacao à employer	2 g., 875

Pour faire ce calcul, il faudrait posséder une table donnant immédiatement la densité des substances, par rapport au beurre de cacao.

Certains auteurs admettent que 1 gramme d'une poudre légère et 2 grammes d'un sel inorganique prennent la place de 1 gramme de beurre de cacao. Il n'en est pas toujours

ainsi. A. RAE [110] donne des équivalences suivantes en beurre de cacao pour 10 grammes des produits ci-après.

Acétate de Plomb	4 g., 6
Acide borique	6 g., 8
Acide Gallique	6 g., 8
Chlorhydrate de morphine	8 g., 5
Chlorhydrate de quinine	8 g., 3
Extrait de belladone	8 g., 5
Ichthyol	9 g., 1
Noix de Galle pulvérisée	7 g., 4
Poudre d'opium	7 g., 7
Oxyde de zinc	2 g., 3
Salicylate de bismuth	4 g.
Sous-nitrate de bismuth	2 g., 8
Tanin	8 g., 3

Mais tout ce raisonnement qui, théoriquement est d'une logique implacable, ne résiste pas à la critique. Nous avons pris, pour exemple, un corps de densité 4,5 par rapport au beurre de cacao, or, la plupart des substances couramment utilisées en suppositoires, ont une densité variant de 1 à 2 et l'erreur est alors moindre.

Bien plus, cette erreur, n'est pas supérieure à celle, inévitable, que l'on a, en utilisant la même masse et les mêmes moules, selon que l'on serre plus ou moins. Nous avons préparé des suppositoires au beurre de cacao, en utilisant le même produit et en nous plaçant dans les mêmes conditions. Les suppositoires obtenus différaient entre eux parfois de 0 g., 10 et même de 0 g., 15. Il faut bien dire, que dans la pratique courante, on ne peut exiger des manipulateurs une précision exagérée.

Mais ceci n'empêche pas que le devoir impérieux du pharmacien est de délivrer un produit rigoureusement dosé et conforme à l'ordonnance médicale. Nous proposons donc le mode opératoire suivant qui est simple et permet d'obtenir des doses rigoureusement exactes de substance active.

Préparer la masse comme on a coutume de la faire :

Carbonate de bismuth 0 g., 50

Beurre de cacao 2 g., 50

Si l'on veut obtenir 10 suppositoires, on fera la masse pour 11 et on coulera dans des moules de 3 grammes ou dans des cornets de papier. Lorsque les suppositoires seront terminés on constatera qu'ils pèsent plus de 3 grammes, *on les ajustera, un à un, par rasion, jusqu'à ce qu'ils pèsent rigoureusement 3 grammes au trébuchet.*

3. Mode opératoire

Le mode opératoire sera naturellement différent selon l'excipient employé, c'est pourquoi nous étudierons successivement la préparation des suppositoires à base de beurre de cacao et celle des suppositoires ou des ovules préparés à l'aide de la glycérine solidifiée.

1° SUPPOSITOIRES A BASE DE BEURRE DE CACAO

Deux processus opératoires sont à envisager : par coulage à chaud ou par pression à froid.

Quel est le mode opératoire préférable ?

Il est difficile de se prononcer d'une manière catégorique, car les deux procédés ont leurs avantages et leurs inconvénients. Ils sont cependant excellents tous les deux, si on a soin de prendre certaines précautions que nous indiquerons.

a) Préparation des suppositoires à froid.

On triture le beurre de cacao avec le médicament et la masse est ensuite comprimée dans des appareils appropriés. La grande difficulté est d'obtenir une masse parfaitement homogène ; on y parvient cependant, en opérant de la façon suivante : on râpe très finement le beurre de cacao,

ou on emploie le beurre de cacao râpé, livré par l'industrie, on le place dans un mortier, préalablement ébouillanté et encore chaud, on le triture soigneusement avec le médicament. La chaleur ramollit suffisamment le beurre de cacao pour permettre une bonne trituration. Lorsque la masse est bien homogène, on la laisse refroidir, puis on la met dans l'appareil.

Une fois les suppositoires terminés, on aura bien soin de les ajuster, par rasion, au poids voulu, comme nous l'avons indiqué précédemment. Cette précaution est, ici, particulièrement indispensable, étant données les différences notables dans les poids des suppositoires obtenus à froid et provenant de la difficulté d'exercer une pression constamment identique, dans les appareils à main.

b) Préparation des suppositoires à chaud.

Ce procédé, que l'on qualifie parfois de démodé, est excellent et permet d'obtenir très rapidement des suppositoires parfaits.

Avant d'aborder l'étude du mode opératoire du Codex, disons un mot d'un procédé que nous avons vu reproduit dans beaucoup de revues professionnelles, où on l'appelle parfois « méthode du flacon ». Le beurre de cacao, fondu préalablement dans une capsule, est placé dans une fiole à large ouverture. On y ajoute le médicament à incorporer, en poudre s'il est insoluble, en soluté s'il est soluble. On agite vivement la fiole après l'avoir bouchée et on obtient un mélange ou une émulsion homogène qu'on coule dans des moules, en ayant soin d'agiter le flacon de temps en temps, pour maintenir l'homogénéité de la masse.

Nous n'avons pas, quant à nous, obtenu de bons résultats avec ce procédé, car, malgré tout le soin que l'on apporte à la manipulation, on trouve de notables différences entre la teneur en principe actif des différents suppositoires d'une même préparation.

Examinons, donc, maintenant, les procédés indiqués par le Codex de 1908.

Voici ce qu'indique la Pharmacopée pour la préparation des suppositoires au beurre de cacao.

« Divisez le beurre de cacao par rasion, faites-le fondre
« à une température aussi basse que possible, retirez du feu
« et agitez constamment jusqu'à ce que le corps gras com-
« mence à perdre sa transparence ; coulez dans dix moules
« en papier convenablement disposés ».

Nous supposons que c'est par simple omission, que le Codex, ne dit pas, comme pour les suppositoires d'aloès, que l'on peut couler « dans des moules en papier ou dans des moules spéciaux ».

Le Codex donne les indications suivantes, pour la préparation des suppositoires à base d'un extrait.

« Lorsque les suppositoires devront être additionnés d'un
« extrait qui ne peut être pulvérisé, délayez cet extrait avec
« la plus petite quantité possible de glycérine et mélangez
« très exactement au beurre de cacao fondu, au moment
« de le couler dans les moules ».

Nous n'approuvons pas ce mode opératoire et nous préférons utiliser, dans tous les cas, le procédé indiqué pour les suppositoires d'aloès, avec les précisions que nous y apporterons. Nous estimons, en effet, que chaque fois qu'elle n'est pas absolument indispensable, il faut bannir la glycérine des suppositoires au beurre de cacao, car on n'obtient jamais une masse homogène et on retrouve toujours des gouttelettes de glycérine incluses dans la masse de beurre de cacao. Voici le procédé indiqué par la Pharmacopée, pour la préparation des suppositoires de poudre d'aloès et ceux d'extrait de ratanhia.

« Divisez le beurre de cacao par rasion, au moyen d'un
« couteau ; placez-en les deux tiers environ dans une cap-
« sule et faites fondre à la plus basse température possible.
« Triturez dans un mortier le reste du beurre de cacao
« avec la poudre d'aloès, de manière à obtenir une pâte

« parfaitement homogène à laquelle vous ajouterez peu à
« peu le beurre de cacao fondu. Lorsque le mélange sera
« terminé, remettez la masse entière dans la capsule, et
« chauffez-la avec précaution, en agitant sans cesse, jus-
« qu'à ce qu'elle soit devenue suffisamment fluide pour
« être coulée dans dix moules en papier convenablement
« disposés ou dans des moules spéciaux ».

Nous reprochons à ce mode opératoire, d'abord de manquer de précision et surtout de faire chauffer deux fois la masse. La masse pour suppositoires doit, en effet, être chauffée le moins possible, si on veut lui garder son homogénéité et si on veut éviter que les médicaments ne s'altèrent. On peut dire, qu'en général, on chauffe toujours trop les suppositoires ; d'ailleurs un des avantages que nous voyons dans le mode opératoire, par compression à froid, est d'éviter toute action de la chaleur.

Nous nous trouvons parfaitement bien du mode opératoire suivant, que nous avons longuement expérimenté et qui peut être employé dans tous les cas.

On triture le médicament finement divisé, avec le tiers du beurre de cacao râpé, de manière à avoir une masse parfaitement homogène. D'autre part, on fait fondre, *au bain-marie, sans dépasser la température de 40°*, les deux tiers restant du beurre de cacao, que l'on a eu soin de râper finement, au préalable. Cette masse étant retirée du bain-marie, on y incorpore le premier mélange, en remuant — et non en agitant — avec un thermomètre. La température du mélange descend presque immédiatement à 28° ou 30° ; on coule quand la température est voisine de 25°. La solidification est alors très rapide.

On évite ainsi de chauffer le médicament. Ce procédé permet de faire des suppositoires avec tous les médicaments. Les extraits, s'ils répondent aux qualités exigées par le Codex, s'incorporent très bien au beurre de cacao, par trituration au mortier. Dans des cas très rares et si l'extrait est particulièrement ferme, on pourra le ramollir

à la chaleur, dans une goutte de glycérine, avant de l'incorporer au beurre de cacao.

Si on doit incorporer un liquide, dans un suppositoire, nous conseillons d'employer le mélange de beurre de cacao et de 3 p. 100 de cire, qui donne d'excellents résultats. Dans ce cas, on fait, comme précédemment, la masse avec le médicament liquide et le tiers du beurre de cacao râpé ; on a rapidement une pâte homogène. Puis on fait fondre, d'abord la petite parcelle de cire nécessaire et quand elle est fondue, on ajoute le beurre de cacao qui fond, à son tour, rapidement. On coule la masse, quand la température est voisine de 28°, car la solidification est plus rapide, que lorsque le beurre de cacao ne contient pas de cire.

En coulant les suppositoires, lorsque le thermomètre marque 25° ou 28°, on a une prise en masse presque instantanée, le moule étant froid ; les médicaments ne se déposent pas à l'extrémité du suppositoire, mais restent, au contraire, répartis dans la masse.

-Avant d'adopter ce mode opératoire, nous avons essayé de nombreux procédés proposés dans les revues professionnelles, nous n'avons pas jugé utile de les reproduire ici, car ils ne donnent jamais d'aussi bons résultats que le mode opératoire du Codex, modifié comme nous l'avons indiqué.

2° SUPPOSITOIRES ET OVULES A BASE DE GLYCERINE SOLIDIFIEE

Nous avons, au chapitre des excipients, étudié les procédés de préparation de la masse glycérine-gélatine des différentes Pharmacopées et donné la préférence au procédé du Codex de 1908.

La masse qui sert de base aux suppositoires de glycérine est, en France, la masse pour ovules. Tout ce que nous allons dire de la préparation des suppositoires à base de glycérine-gélatine s'appliquera également aux ovules.

Une première prescription de la Pharmacopée, sur laquelle nous insistons, car elle est trop souvent omise, est l'emploi de gélatine *lavée et séchée*. Si l'on veut obtenir des suppositoires ou des ovules, parfaitement limpides et se conservant bien, il est indispensable de laver la gélatine, à l'aide d'un tampon de coton imbibé d'eau, de l'essuyer et de la sécher convenablement.

Puis, le mode opératoire du Codex est le suivant :

« Laissez la gélatine en contact avec l'eau jusqu'à ce que celle-ci soit entièrement absorbée. D'autre part, chauffez modérément la glycérine et ajoutez la gélatine. Après dissolution, passez à travers un linge et coulez dans des moules appropriés, légèrement enduits d'huile de vaseline. »

Là encore, nous estimons que quelques précisions seraient nécessaires. La gélatine doit être finement coupée avant d'être mise en contact avec l'eau, l'absorption est ainsi plus rapide. D'autre part « chauffez **modérément** la glycérine » est un peu vague, une indication de température serait, à notre avis, préférable.

Le Codex, en effet, nous dit que si les solutions de gélatine sont maintenues longtemps à la température de l'ébullition, elles perdent la propriété de se prendre en gelée par refroidissement. La gélatine s'est transformée en glutine β , qui ne coagule pas.

Il ne faut donc jamais atteindre la température de 100°, pour que la masse se gélifie bien.

Mais, sans atteindre ce degré, on peut se demander l'influence que peut avoir la température à laquelle s'effectue la préparation, sur les suppositoires ou les ovules. Nous avons préparé des suppositoires en mettant la gélatine dans la glycérine chauffée respectivement à 40°, 50°, 60° et 100° ; nous résumons nos observations dans le tableau ci-après.

TEMPÉ- RATURE A LAQUELLE A ETE CHAUFFÉE LA GLYCÉRINE	OBSERVATIONS SUR LA PRÉPARATION.	POINT DE FUSION DE LA MASSE	OBSERVAT.
40°	La gélatine est ajoutée dans la glycérine chauffée à 40°. La température de la masse tombe à 29°, on la réchauffe à 40° et on coule à 36°. La gélatine se dissout lentement.	34°	Masse refroidie et démoulable après 50 minutes.
50°	Mêmes observations que précédemment, mais la gélatine se dissout plus rapidement.	34°	Masse refroidie et démoulable après 50 minutes.
60°	La gélatine est ajoutée dans la glycérine chauffée à 60°. La masse est ramenée à 32° par cette addition. On chauffe de nouveau à 50° pour fondre la gélatine et on coule à 36°.	34°	Masse refroidie et démoulable après 50 minutes.
100°	La gélatine est ajoutée dans la glycérine chauffée à 100°, la gélatine se dissout très rapidement sans qu'il soit nécessaire de chauffer, mais il faut refroidir pour ramener à 36°.	34°	Masse refroidie et démoulable après 50 minutes.

Nous voyons donc que jusqu'à 100°, le point de fusion de la masse ne change pas. Mais, si l'on chauffe trop, il faut attendre le refroidissement de la masse, ce qui demande un certain temps. D'autre part, il faut une température de 50° environ pour obtenir une dissolution assez rapide de la gélatine. C'est pourquoi, nous estimons que pour obtenir de bons résultats, on doit chauffer la glycérine à une température de 50 à 60° et ne pas dépasser cette température pour dissoudre la gélatine. En tous cas, on ne devra couler la masse dans les moules, que lorsque la température du mélange sera abaissée à 36°.

Voici, pour la préparation des suppositoires ou des ovules à la glycérine, mais on y incorpore souvent des médicaments. Comment doit être faite cette incorporation ? Si nous en croyons le Codex (ovules à l'ichthyol) le médicament sera mêlé à l'eau, avant que celle-ci ne soit absorbée par la gélatine. Nous n'approuvons pas ce mode opératoire, car les médicaments sont ainsi chauffés avec la masse à 50 ou 60°. Nous préférons le procédé suivant, qui est d'ailleurs adopté par plusieurs Pharmacopées. On prépare la masse à ovules, en ne mettant que 50 grammes de glycérine, au lieu de 60. Puis on dissout le médicament (ichthyol, extrait....) dans les 10 grammes de glycérine ainsi prélevés. On ajoute ce mélange médicament-glycérine, dans la masse fondue, ce qui a pour premier effet, d'en abaisser la température au voisinage de 40°. La masse à ovules ou suppositoires est ainsi prête à couler, et les médicaments n'auront pas subi l'action du feu.

Nous venons de voir la préparation générale des suppositoires et ovules médicamenteux, il nous reste maintenant à examiner quelques formules particulières.

4. - Emploi des suppositoires creux

Ce sont des suppositoires au beurre de cacao, à l'intérieur desquels a été ménagée une cavité destinée à recevoir des médicaments ; un petit bouchon de beurre de cacao permet d'obturer l'orifice. En parcourant la littérature pharmaceutique, on est assez surpris de trouver, soit de chauds partisans, soit des adversaires irréductibles des suppositoires creux.

Le principal avantage, que présentent les suppositoires creux, est la rapidité de leur préparation. Cette supériorité a perdu beaucoup de sa valeur, depuis que nous possédons des appareils par compression à froid qui permettent d'obtenir dans le minimum de temps, des suppositoires convenables. D'ailleurs, même à chaud, en opérant selon la technique que nous avons indiquée, il est possible de préparer en une demi-heure six suppositoires ; or il est bien rare que l'on ne dispose pas d'au moins trente minutes.

De plus, les suppositoires creux présentent de graves inconvénients. Tout d'abord, les médicaments, qu'ils contiennent, ne sont pas répartis dans la masse et lorsque l'enveloppe de beurre de cacao est fondue, le médicament, en nature, arrive au contact de la muqueuse rectale, ce qui avec certains produits irritants, tels que le chloral, est susceptible de provoquer de vives douleurs. D'autre part, les médicaments administrés ainsi, sont très irrégulièrement absorbés, la muqueuse rectale n'assimilant bien que les produits

dissous dans l'eau (par voie veineuse) ou dans un corps gras (par voie lymphatique). Lorsque les produits sont bien émulsionnés dans la masse l'absorption est encore suffisante, car étant donnée la fusion lente du beurre de cacao, les médicaments sont absorbés peu à peu, par petites fractions. Il en va différemment avec les suppositoires creux et, en dehors des accidents que peuvent provoquer les médicaments mis ainsi brutalement au contact de la muqueuse rectale, il est certain que leur action n'est pas comparable à celle des suppositoires normaux.

Il ne faut pas, pour cela, condamner sans appel, les suppositoires creux.

Nous citerons deux cas où il est indiqué de les utiliser.

a) *Suppositoires nutritifs*. — En Angleterre et en Amérique, l'usage des suppositoires creux s'est beaucoup généralisé, pour faciliter l'administration par le rectum de la peptone, des extraits de viande et des aliments concentrés. Leur emploi, permet d'employer des suppositoires assez gros et où la cavité contient une quantité de substance qu'il serait difficile d'incorporer à 3 ou 4 grammes de beurre de cacao.

b) *Suppositoires à l'arsénobenzol*. — Ceux que l'on trouve en pharmacie, sont constitués par des suppositoires creux, à l'intérieur desquels est placé un petit crayon constitué par un mélange d'arsénobenzol et de beurre de cacao. On peut dire, dans ce cas, qu'il y a un petit suppositoire placé à l'intérieur d'un suppositoire creux dont le rôle est d'empêcher l'action de l'air sur le médicament.

En dehors de ces cas particuliers, nous estimons que l'emploi des suppositoires creux devrait être prohibé par le Codex, comme il l'est, d'ailleurs, par plusieurs Pharmacopées.

CHAPITRE XIII

**ÉTUDE DES SUPPOSITOIRES
A LA GLYCÉRINE**

Les suppositoires à la glycérine, sont certainement ceux dont l'emploi est le plus répandu. Mais il est curieux de constater, que la formule habituellement délivrée par les pharmaciens français, diffère totalement de celle qui figure à la Pharmacopée, sous le titre de « Suppositoires à la glycérine ».

Les suppositoires à la glycérine, vendus en pharmacie, ont généralement pour formule, celle que le Codex indique, pour les ovules à la glycérine. Les suppositoires à la glycérine du Codex français, sont à base de beurre de cacao et contiennent 25 p. 100 de glycérine : cette faible teneur en glycérine est vraisemblablement une des causes de la défaveur de cette formule. Si nous examinons les suppositoires à la glycérine des Pharmacopées étrangères, nous constatons, en effet, que cette teneur en glycérine va de 50 à 90 p. 100.

Nous avons résumé dans le tableau ci-après, les formules données par quelques Pharmacopées.

PHARMA- COPÉES	FORMULES.	TENEUR EN GLYCÉRINE	MODE OPÉRATOIRE.
Française (1920)	Glycérine .. 7 g., 50 Beurre de ca- cao 22 g., 50	25 p. 100	Faire liquéfier à une très douce chaleur le beurre de cacao râpé; ajouter la glycérine, agiter jusqu'à ce que la masse commence à se solidifier et couler.
Anglaise (1932)	Gélatine 14 g., Glycérine .. 70 g., Eau distillée Q. S.	70 p. 100	Placer la gélatine dans l'eau distillée, jusqu'à ce qu'elle soit bien imprégnée, ajouter la glycérine et porter au bain-marie jusqu'à ce que le poids de la masse soit de 100 g. Point de fusion 36°.
Etats-Unis (1926)	Glycérine .. 80 g., Carbonate de soude mono- hydraté 2 g., Acide stéari- que 8 g., Eau 10 g.,	80 p. 100	Dissoudre le carbonate de soude dans l'eau et ajouter la glycérine. Placer au bain-marie et ajouter l'acide stéarique, chauffer jusqu'à ce que le liquide soit clair, laisser refroidir, et couler.
Italie (1929)	Stéarate de soude 15 g., Glycérine .. 85 g.	85 p. 100	Dissoudre à une douce chaleur le stéarate de soude dans la glycérine.
Suisse (1934)	Beurre de cacao 50 parties Glycérine concentrée 50 parties Lanoline anhydre 1 p. 25	50 p. 100	Faire fondre la masse au bain-marie.
Formule courante en France.	Gélatine 10 g., Eau 30 g., Glycérine .. 60 g.	60 p. 100	Nous ne tenons pas compte de l'évaporation de l'eau, qui est d'environ 10 à 15 g. si on opère convenablement. Ceci relève le taux à 65 p. 100 de glycérine.

Ce tableau nous montre, d'abord, que les formules des diverses Pharmacopées énumérées, sont différentes et que, même en adoptant la formule de la masse pour ovules, la teneur en glycérine de nos suppositoires, est encore faible.

Nous avons préparé les formules indiquées au tableau précédent, en suivant le mode opératoire prescrit par chaque Pharmacopée. Voici les observations que nous croyons pouvoir formuler.

Suppositoires à la glycérine de la Pharmacopée française (1920).

Leur formule ayant été modifiée par le supplément au Codex de 1920, ils contiennent 25 p. 100 de glycérine. Leur préparation est très simple, leur aspect extérieur se rapproche beaucoup de celui des suppositoires au beurre de cacao, mais la surface est beaucoup moins lisse, elle suinte légèrement. La masse n'est du reste pas homogène, on y distingue des gouttelettes de glycérine emprisonnées par le beurre de cacao.

Le point de fusion est d'environ 25°, donc un peu trop bas, pour une bonne conservation.

Suppositoires à la glycérine de la Pharmacopée anglaise (1932).

Ils contiennent 70 p. 100 de glycérine ; leur aspect extérieur est celui de notre masse à la glycérine solidifiée. Ils ont cependant une consistance plus ferme, due à leur teneur en gélatine qui est de 14 p. 100 au lieu de 10 p. 100. D'autre part, ils ne contiennent que très peu d'eau, 6 p. 100 environ. Leur point de fusion est très voisin de 36°.

Suppositoires à la glycérine de la Pharmacopée des Etats-Unis (1926).

Cette formule est assez difficile à réussir et la solidification est lente. Le produit obtenu est d'ailleurs, à notre avis,

trop mou et de conservation difficile ; il absorbe l'humidité et devient rapidement inutilisable.

Suppositoires à la glycérine de la Pharmacopée italienne (1929).

La formule est à peu près identique à la précédente, mais on emploie directement du stéarate de soude. Ils contiennent 85 p. 100 de glycérine, mais ne renferment pas d'eau.

Suppositoires à la glycérine de la Pharmacopée suisse.

La formule de l'édition de 1907 contenait une très forte proportion de glycérine, 90 p. 100, et la solidification de la masse était obtenue par addition de savon médicinal.

La formule inscrite à la Pharmacopée helvétique de 1934, nous paraît moins bonne que la précédente. La proportion de glycérine, malgré la présence de lanoline, est trop élevée et les suppositoires suintent rapidement.

Suppositoires utilisés en France.

Nous n'en dirons rien, puisqu'ils ne diffèrent pas de la masse glycérine-gélatine que nous avons étudiée comme excipient. Nous estimons que la teneur en glycérine est suffisante.

Il nous semble que l'on pourrait inscrire au Codex cette formule, à la place de celle qui y figure actuellement.

CHAPITRE XIV

**ÉTUDE DE LA PRÉPARATION DES
SUPPOSITOIRES AU CHLORAL**

Nous avons étudié spécialement les suppositoires au chloral car ils ont donné lieu à de très nombreuses notes et même à des controverses, tant au point de vue de leur préparation, que de leur action thérapeutique.

Diverses formules d'excipients ont été proposées pour la préparation des suppositoires au chloral ; elles sont généralement à base de glycérine solidifiée ou de beurre de cacao additionné ou non de cire.

La préparation suivante est indiquée par la revue : *The Art of Dispensing* [85].

On dissout le chloral hydraté dans une très petite quantité d'eau, puis on l'incorpore à la masse suivante :

Gélatine	10 grammes
Eau	40 grammes
Glycérine	15 grammes

On chauffe jusqu'à réduction au poids total de 25 grammes.

Dans le *Neues Pharmazeutisches Manual* [98] nous trouvons une formule de suppositoires au chloral ainsi conçue :

Hydrate de chloral	2 g., 50
Glycérine-gélatine	17 g., 50

Pour 10 suppositoires.

Th. LEWIS et F.-J. DYER [80] ont fait une étude minutieuse de cette question et nous croyons devoir reproduire leurs essais et leurs conclusions.

Ces auteurs ont préparé des suppositoires contenant chacun : 0 g., 15, 0 g., 20 ou 0 g., 25 d'hydrate de chloral.

Trois modes opératoires furent utilisés :

Méthode I. — On pèse le chloral et on le pulvérise au mortier. On fond le beurre de cacao et on incorpore le chloral pulvérisé, puis on agite jusqu'à consistance crémeuse.

Méthode II. — On pèse le chloral, on le pulvérise, on le triture au mortier avec un tiers de beurre de cacao, de façon à obtenir un mélange intime. On fond le reste du beurre de cacao et on ajoute la masse précédente. On chauffe de nouveau, si c'est nécessaire, et on coule dans des moules, lorsque le mélange a une consistance crémeuse.

Méthode III. — On utilise, comme excipient, du beurre de cacao additionné de cire blanche.

La méthode I, permet d'obtenir des suppositoires contenant chacun de 0 g., 10 à 0 g., 15 de chloral, mais ceux dans lesquels on essaie d'en incorporer 0 g., 20 ou 0 g., 25, se solidifient mal ou même pas du tout et sont généralement inutilisables.

La seconde méthode nécessite un refroidissement à la glace dès que l'on atteint 0 g., 25 par suppositoire.

A la suite de ces expériences, leurs auteurs proposent deux modes opératoires, selon la saison :

Préparation en hiver. — Pulvériser l'hydrate de chloral, le triturer à froid dans un mortier avec le tiers du beurre de cacao et ajouter au reste du beurre de cacao fondu. On coule lorsque la masse a une consistance crémeuse.

La solidification demande de 10 à 15 minutes. Pour 0 g., 25 de chloral par suppositoire, il faut 40 minutes, avec de la glace, pour assurer le refroidissement.

Préparation en été. — Fondre la cire (2 parties de cire pour une de chloral), puis les deux tiers du beurre de cacao et continuer comme précédemment. La solidification demande 20 minutes environ.

Tels sont les principaux modes opératoires proposés pour la préparation des suppositoires au chloral. Ils ne sont pas satisfaisants, car pour des doses de chloral, couramment prescrites, 0 g., 50 et plus, la proportion de cire est très forte, ce qui élève trop le point de fusion.

Nous avons donc, à notre tour, tenté de nombreux essais avec différents excipients et des doses de chloral variant de 0 g., 25 à 1 gramme. Les prescriptions contenant de 0 g., 50 à 1 gramme de chloral par suppositoire ne sont, en effet, pas rares.

Nous avons d'abord essayé la glycérine solidifiée comme excipient et nous avons fait deux groupes d'essais.

Nous avons utilisé la glycérine solidifiée (Codex), qui était fondue au bain-marie à la température de 40° et à laquelle nous ajoutons le chloral dissous dans son poids d'eau.

Voici les résultats obtenus :

FORMULES ESSAYÉES.	RÉSULTATS.
Chloral 0 g., 25 Eau distil. . 0 g., 25 Glycérine so- lidifiée Codex 2 g., 50	Solidification complète en 30 minutes environ. Masse très convenable.
Chloral 0 g., 40 Eau distil. . 0 g., 40 Glycérine so- lidifiée Codex 2 g., 50	Solidification variant entre 40 et 50 minutes, selon les essais, à la température du laboratoire. Masse convenable, mais un peu molle.
Chloral 0 g., 50 Eau distil. . 0 g., 50 Glycérine so- lidifiée Codex 2 g., 50	La masse devient épaisse et visqueuse, mais ne se solidifie pas.
Chloral 0 g., 50 Eau distil. . 0 g., 50 Glycérine so- lidifiée Codex 3 g.	La masse prend après 4 ou 5 heures une consistance plus ferme que dans l'expérience précédente, mais ne se démoule pas.
Chloral 1 g. Eau distil. . 1 g. Glycérine so- lidifiée Codex 2 g., 50	La masse reste complètement liquide.

Ainsi, il ne nous est guère possible, par cette méthode, de dépasser 0 g., 25 de chloral par suppositoire.

Dans une seconde série d'essais, nous avons renouvelé les mêmes expériences, mais en opérant différemment. La solution de chloral, à parties égales, était mise en contact avec la gélatine finement divisée. L'opération était alors continuée comme pour la préparation de la glycérine solidifiée du Codex.

Les résultats obtenus sont absolument identiques à ceux que donne le premier mode opératoire et la solidification ne s'effectue convenablement que si l'on ne dépasse pas la dose de 0 g., 30 de chloral par suppositoire.

La glycérine solidifiée ne semble donc pas indiquée, comme excipient, pour la préparation des suppositoires au chloral.

Nous avons expérimenté alors le mélange beurre de cacao et cire (4 p. 100). Nous avons vu, précédemment, que le point de fusion d'un tel excipient était sensiblement le même que celui du beurre de cacao. La masse qui nous a servi avait pour point de fusion 32°5.

Le mode opératoire employé est le suivant :

Le chloral est pulvérisé finement, puis mélangé intimement au mortier avec le tiers de l'excipient râpé. On fait fondre ensuite, au bain-marie, la cire d'abord et lorsque la température est abaissée à 40°, le reste du beurre de cacao râpé. Le mélange, chloral et beurre de cacao, est alors ajouté à l'excipient fondu, retiré du feu. La température du mélange s'abaisse alors, vers 28° à 30° et on peut le couler immédiatement.

Nous avons fait cinq groupes d'essais, répétant plusieurs fois chacune de nos expériences. Voici les résultats :

FORMULES ESSAYÉES.	RÉSULTATS.	POINT DE FUSION DES SUPPOSIT. TERMINÉS
Beurre de ca- cao 96 g. Cire blanche. 4 g.,		32°5
Chloral 0 g., 10 Beurre de ca- cao à 4 p. 100 de cire. 2 g.,	Solidification en 1 heure environ, à la température du laboratoire (18°). Consistance parfaite.	30°5
Chloral 0 g., 25 Beurre de ca- cao à 4 p. 100 de cire. 2 g., 50	Solidification en 2 heures environ à la température de 18°. Consistance parfaite.	27°5
Chloral 0 g., 50 Beurre de ca- cao à 4 p. 100 de cire. 2 g., 50	Solidification en 2 heures à 2 heures 1/2, à 18°. Consistance parfaite.	27°
Chloral 0 g., 75 Beurre de ca- cao à 4 p. 100 de cire. 2 g., 50	Solidification en 3 ou 4 heu- res, selon les essais, à 18°. Consistance parfaite.	27°
Chloral 1 g., Beurre de ca- cao à 4 p. 100 de cire. 3 g.,	Solidification en 3 ou 4 heu- res, à 18°, en 1 heure à 10°. Très bonne consistance.	26°

Nous pouvons donc conclure que le beurre de cacao, additionné de 4 p. 100 de cire, est un excipient convenant parfaitement à la préparation des suppositoires contenant jusqu'à 1 gramme de chloral. A la rigueur, par des températures élevées, dépassant 25° , on pourrait aller jusqu'à 5 p. 100 de cire, ce qui, avec 1 gramme de chloral et 3 grammes d'excipient, donne un suppositoire fondant vers 37° environ.

o

CHAPITRE XV

**ÉTUDE DE LA PRÉPARATION
DES OVULES AU TANIN**

La préparation des ovules au tanin est réputée délicate, aussi a-t-elle donné lieu à la publication d'innombrables notes.

C'est qu'en effet, l'incompatibilité du tanin et de la gélatine est classique [53]. C'est pour y remédier que le Codex indique un tour de main spécial, qui consiste à faire absorber la solution de tanin par la gélatine. Malgré cela, cette préparation a été très critiquée.

Nous allons étudier les modes opératoires des Pharmacopées française et italienne où la masse est la glycérine-gélatine et celui de la Pharmacopée espagnole où les ovules au tanin ont pour excipient une masse à l'agar-agar.

Ovules au tanin de la Pharmacopée française

Gélatine officinale lavée et séchée.	10 grammes
Tanin	3 grammes
Eau distillée	15 grammes
Glycérine officinale	60 grammes

Faites dissoudre à froid le tanin dans l'eau distillée ; ajoutez la gélatine et laissez-la en contact jusqu'à ce que la solution soit absorbée ; portez-la ensuite dans la glycérine modérément chauffée. Après dissolution, passez à travers un linge et coulez la masse liquide dans des moules appropriés, de manière à obtenir six ovules d'un poids voisin de 15 grammes.

En suivant ce mode opératoire, on obtient des ovules au tanin de consistance normale et se faisant facilement, si

on a soin de maintenir la chaleur, au *bain-marie*, entre 40° et 55°, jusqu'à dissolution complète de la gélatine.

Lorsqu'on ajoute la gélatine tannique dans la glycérine chaude, il se produit, par suite de la coagulation de la gélatine par le tanin, une sorte de glu filanté, qui s'agglomère et qui incite le débutant à chauffer davantage pour activer la dissolution. C'est de là que viennent de nombreux échecs dans la préparation des ovules. C'est ainsi qu'il arrive souvent aux stagiaires d'obtenir des ovules au tanin blancs et opaques. Il s'est formé du tannate de gélatine. Si on a soin de ne pas dépasser 50° à 55°, on obtient une dissolution totale de la gélatine et les ovules obtenus sont de bonne consistance. Leur défaut est d'être pas parfaitement transparents.

On a proposé de nombreux moyens pour obtenir des ovules transparents, certains sont devenus classiques : addition de 0 g., 15 d'acide tartrique ou d'acide citrique par ovule ou de 0 g., 50 à 0 g., 60 de borate de soude. La Pharmacopée italienne ajoute 4 p. 100 de borax dans la masse pour ovules au tanin. A ce propos, on a attribué à la réaction acide de la solution glycinée de borate de soude, le fait d'éviter l'opalescence des ovules au tanin.

Quoi qu'il en soit, nous estimons, qu'à la condition de ne pas trop chauffer, on obtient des ovules au tanin parfaitement réussis, en suivant le mode opératoire de la Pharmacopée française.

Nous avons voulu essayer les formules d'ovules au tanin de deux Pharmacopées étrangères.

Pharmacopée italienne :

Gélatine	20 grammes
Eau	20 grammes
Glycérine	100 grammes
Tanin	6 grammes
Borax	6 grammes

Après avoir dissous le borate de soude dans la glycérine, on opère comme il est indiqué dans la Pharmacopée française.

Les ovules obtenus sont transparents, d'une consistance plus ferme que les ovules français, ils se conservent parfaitement bien.

Pharmacopée espagnole :

Agar-agar	2 g., 50
Eau distillée	50 grammes
Glycérine	70 grammes
Tanin	3 grammes

On chauffe au bain-marie, l'agar-agar et l'eau, jusqu'à obtention d'un liquide homogène, on passe et on évapore jusqu'à ce que la liqueur pèse 27 grammes. On obtient alors un liquide épais et visqueux dans lequel on ajoute le tanin, qui se dissout bien. On incorpore la glycérine, on a presque instantanément un mélange homogène, prêt à couler.

Cette préparation est rapide, mais le refroidissement des ovules est beaucoup plus long qu'avec la masse glycérine-gélatine. Il demande 3 heures, au moins, à 15°.

Les ovules obtenus sont transparents, mais assez mous.

Ils ont un grave inconvénient, ils se déforment facilement et se conservent mal.

Nous estimons donc que la formule et le mode opératoire du Codex 1908, permettent d'obtenir des ovules au tanin satisfaisants. Tout au plus pourrait-on demander l'addition de 0 g., 60 de borate de soude, par ovule, pour obtenir une masse transparente.

CHAPITRE XVI

**MATÉRIEL UTILISÉ POUR LA
PRÉPARATION DES SUPPOSITOIRES
ET DES OVULES**



Antérieurement à 1762, nous n'avons trouvé nulle part mention de moules à suppositoires et cela ne doit pas nous surprendre, car c'est à cette date seulement que nous voyons apparaître le beurre de cacao comme excipient. Jusque-là, les suppositoires étaient confectionnés avec du miel cuit, auquel on donnait la forme requise en le roulant entre les doigts ou encore, ils étaient taillés au couteau dans du savon, de la chandelle, une tige de bette, de chou, etc. ; donc nul besoin de moule.

Dans les *Eléments de Pharmacie* de Baumé [7], nous lisons :

« On fait quelquefois des suppositoires avec du beurre
« de cacao tout pur ; on met pour cela du beurre de cacao
« dans un mortier de marbre, qu'on a chauffé avec de l'eau
« chaude ; on pile le beurre de cacao, avec un pilon qu'on
« a échauffé en même temps, jusqu'à ce qu'il se réduise en
« une pâte solide, qu'on puisse manier ; alors on roule
« cette pâte sur une feuille de papier, pour en former un
« rouleau de la longueur et de la grosseur qu'on juge à
« propos et on le fait un peu pointu par le bout, on le coupe
« ensuite ; lorsqu'il est fait, il doit avoir une figure conique.
« Quelques personnes les préparent en coulant dans des
« moules en fer blanc le beurre de cacao liquéfié et en le
« laissant figer. Cette dernière méthode est très bonne,

« mais elle oblige d'avoir des moules de différentes longueurs et grosseurs. »

Ainsi cette dernière phrase nous montre qu'en 1762, il existait des moules en fer blanc ; ceux-ci n'étaient certainement pas très répandus puisque l'auteur nous dit que « quelques personnes » utilisent ces moules. Nous pouvons donc situer vers le milieu du XVIII^e siècle l'époque où l'on commença à utiliser en France les moules à suppositoires.

Le Codex de 1818 nous dit également que les suppositoires au beurre de cacao sont préparés à l'aide de moules coniques de papier ou de carton. A ce sujet, si nous en croyons les auteurs anglais, l'usage des moules en papier ne serait guère répandu qu'en France où on les aurait imaginés.

Dans l'Officine de DORVAULT [38], nous lisons à propos des suppositoires au beurre de cacao : « On les coule dans de petits cônes en papier enfoncés dans du sable et on les retire lorsqu'ils sont refroidis ».

Dans la sixième édition [39] du même ouvrage, nous trouvons la description du premier moule, qui, à notre connaissance, ait été utilisé pour la préparation, à froid, des suppositoires. Il y est écrit : « On a proposé de préparer les suppositoires en comprimant les substances qui les composent, dans un tube muni à sa partie supérieure d'une sorte de pavillon en forme d'entonnoir, par lequel la matière introduite est chassée, à l'aide d'un petit piston, à l'autre extrémité du tube, d'où elle sort, sous forme de cylindre ».

On devait très probablement donner à ces suppositoires la forme conique en les roulant dans la main.

DAVIDSON [29], en 1875, publie la description d'un appareil qu'il avait imaginé (fig. 3).

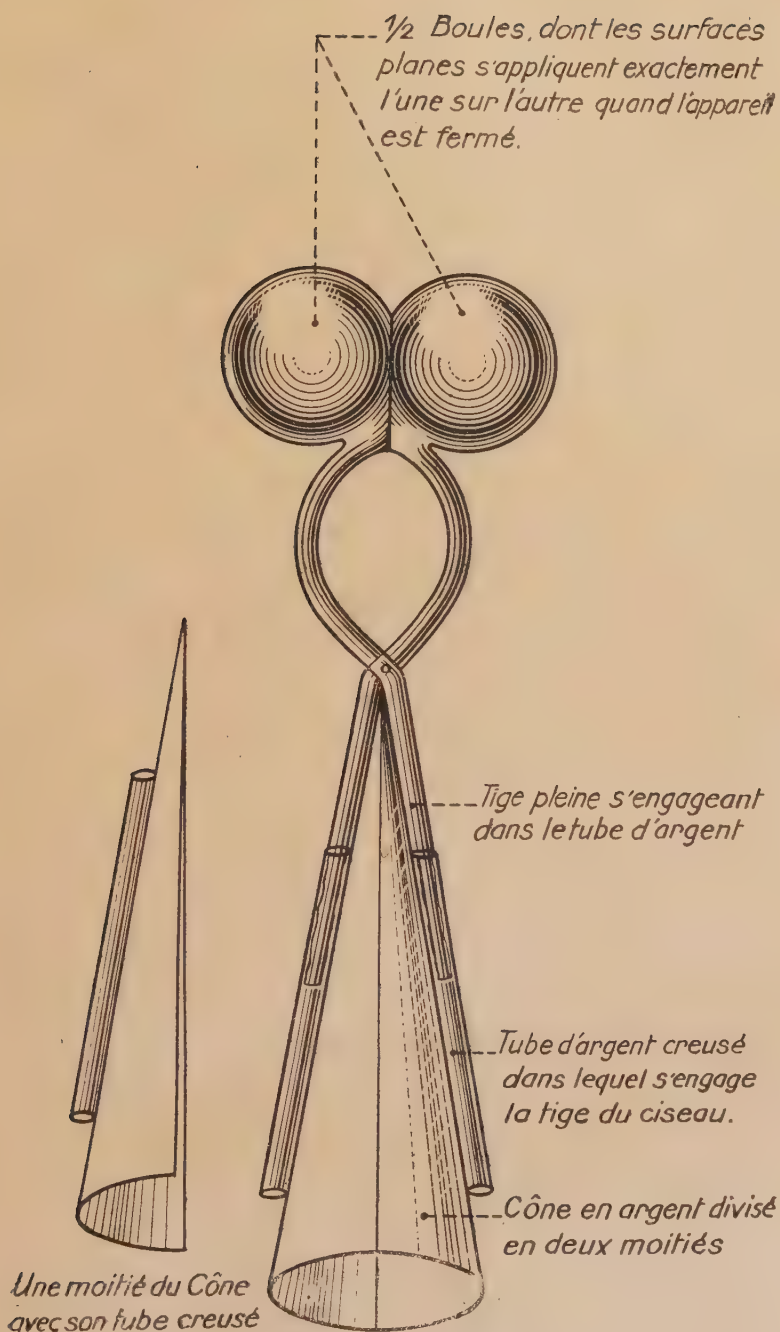


Fig. 3. — Appareil à suppositoires de Davidson.

« Avec une feuille d'argent, on fait un cône pouvant contenir 2 à 4 grammes de matière à suppositoire. »

« Ce cône est partagé, dans le sens de la longueur en deux parties dont les bords sont un peu relevés et qui s'ajustent exactement l'une sur l'autre. Chacune des moitiés du cône est soudée à un tube d'argent dans lequel on engage une des branches d'une sorte de pince d'acier. Au lieu d'être terminée par des anneaux, comme une paire de ciseaux, cette pince porte deux demi-boules dont les surfaces planes sont en contact quand l'appareil est fermé. »

« On pile au mortier, bases et médicaments, on en tasse un volume voulu dans l'appareil, puis quand la matière est suffisamment serrée, on plonge le cône une seconde dans l'eau chaude, on ouvre l'appareil et on en extrait un suppositoire bien conditionné. On peut remplacer la pince par un cône en fer blanc où on emboîte le cône d'argent. »

« L'appareil, avec pince, donne aisément 100 suppositoires à l'heure, le second est moins rapide. »

Au mois de mai 1876, BERQUIER présenta à la Société des Pharmaciens de Seine-et-Marne, un moule en buis, pour la préparation des suppositoires à froid. Quelques années plus tard, il remplaça le bois par du métal.

L'appareil de BERQUIER (fig. 4) était constitué essentiellement par un moule cylindro-conique, formé de deux parties A, s'appliquant exactement l'une sur l'autre et maintenues en place par un anneau B. Un petit orifice à la partie inférieure permettait l'évacuation de l'air. On plaçait dans la cavité C la masse et on comprimait à l'aide du piston D. Il suffisait d'enlever l'anneau et de séparer les deux parties du moule pour détacher le suppositoire. Ce moule fut ensuite perfectionné par GAUTHIER qui rempacha le piston D par un piston à vis rendant plus aisée la compression.

En 1893, TSCHISNEWSKY [130] proposa une presse à suppositoire, assez originale. Cet appareil (fig. 5) a l'allure générale d'un casse-noisettes, dont les deux moitiés s'appli-

quant exactement l'une sur l'autre, laissent entre elles une cavité où est comprimé le beurre de cacao.

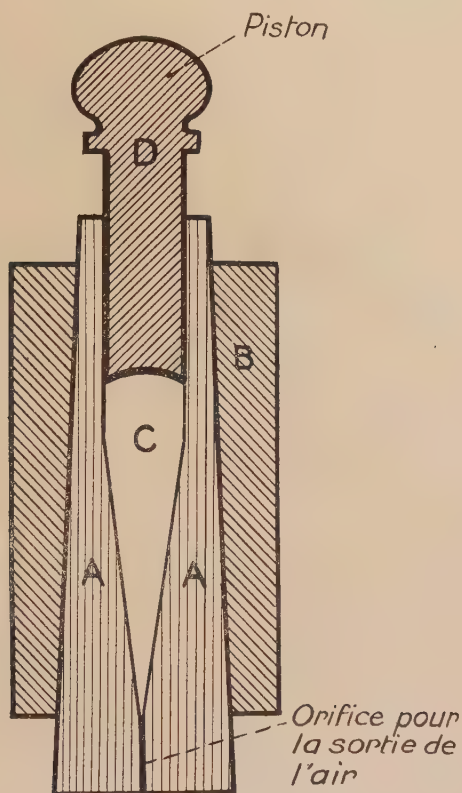


Fig. 4. — Appareil de Berquier.

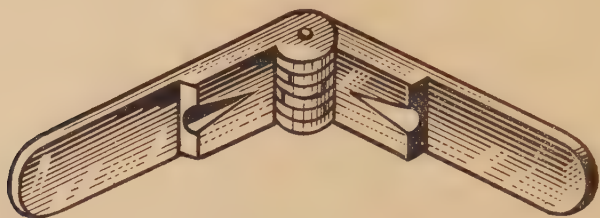
Voyons maintenant quels sont les appareils actuellement en usage, tant dans les officines que dans les laboratoires ou l'industrie.

1° APPAREILS A SUPPOSITOIRES UTILISES DANS LES OFFICINES

Nous subdiviserons ces appareils en deux catégories, selon qu'ils permettent la préparation des suppositoires, à chaud par coulage ou par pression à froid.

A. — Appareils pour la préparation des suppositoires par coulage.

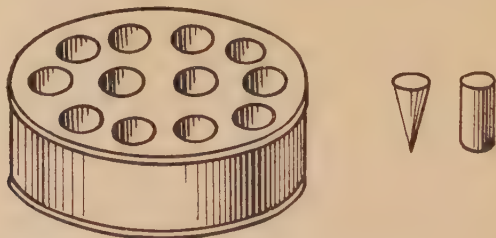
1° *Cornets de papier*. — Ils constituent, selon toute évidence, l'appareil le plus simple. On place ces cornets soit dans du sable, soit dans de la sciure de bois, de la farine



*Presse à Suppositoires
de A.J. Tschishewsky*

Fig. 5.

de lin, du sulfate de soude... afin d'activer le refroidissement. Ils ont un gros avantage, c'est celui de permettre la préparation d'un nombre quelconque de suppositoires,



Appareil avec cornets métalliques

Fig. 6.

alors que les moules, dans les officines, sont de 6 ou de 12. Ils sont, de plus, indiqués dans certains cas — préparation des suppositoires au mercure — quand le médicament est susceptible d'attaquer le métal.

2° *Cornets métalliques.* — C'est, en somme, un perfectionnement des cornets de papier. Nous en avons trouvé la description dans l'ouvrage anglais « The Art of Dispen-



(MABILLE, 13, Bd Voltaire, Paris).

Fig. 7. — **Moule pour suppositoires**



(MABILLE, Paris).

Fig. 8. — **Moule pour ovules**



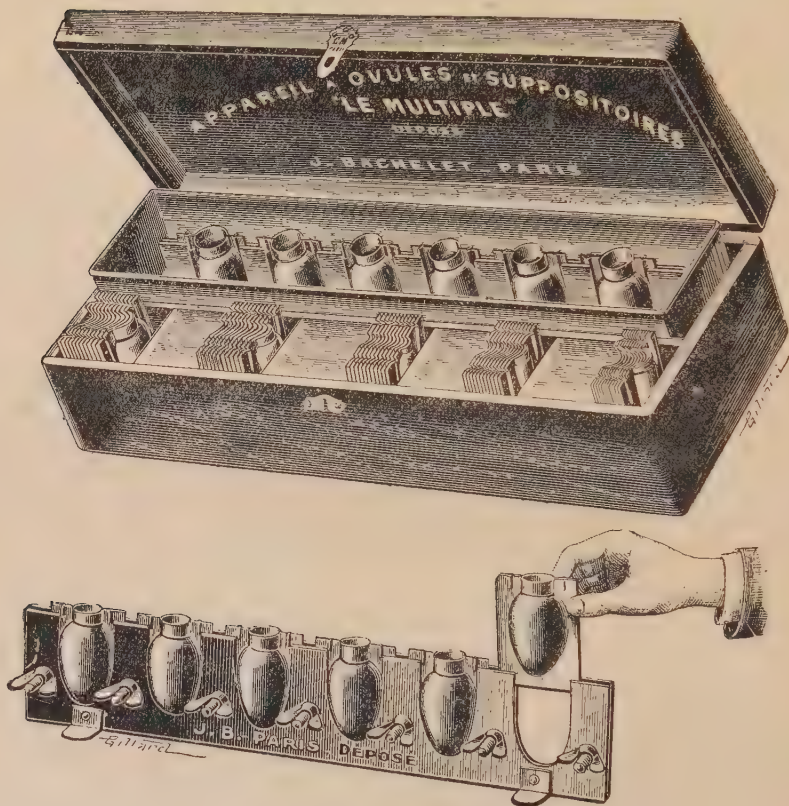
(SEGAUD, 221, Bd Saint-Denis, Courbevoie).

Fig. 9. — **Moule mixte pour suppositoires et ovules**

sing » [85]. Cet appareil serait très utilisé en Amérique (fig. 6). Il est constitué par une boîte métallique percée de trous, où se logent de petits moules. La boîte peut être rem-

plie d'eau ou d'un mélange réfrigérant. On peut avoir des moules de différentes formes.

3° *Moules métalliques.* — Ce sont les blocs que possède chaque pharmacie et dont il existe différents modèles. Ils sont en cuivre, cuivre nickelé ou en fonte (fig. 7, 8 et 9).

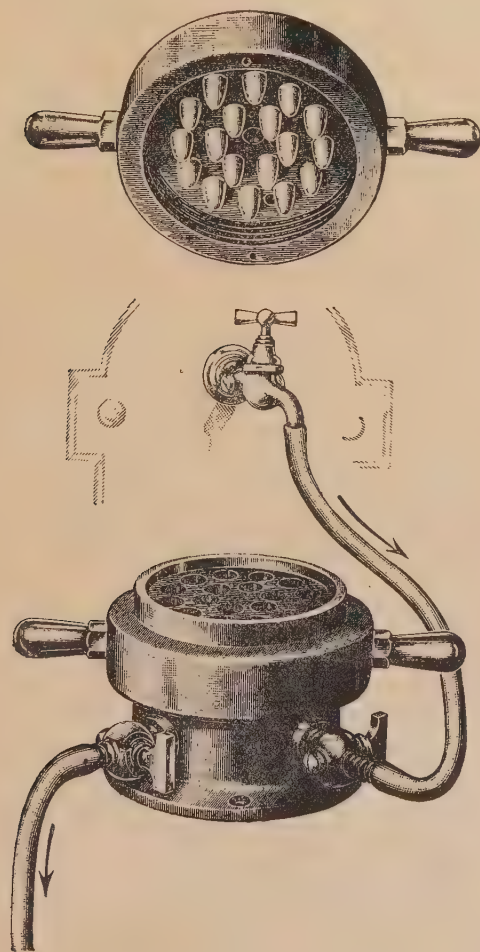


(BACHELET, 9, rue Rubens, Paris).

Fig. 10. — Appareil « Le Multiple »

Signalons l'appareil *Le Multiple* (Bachelet) qui se compose essentiellement d'une boîte en bois, contenant un réfrigérant en fer, un support en cuivre nickelé et 6 jeux de 12 capsules permettant de faire des ovules ou des suppositoires de différentes tailles (fig. 10).

Un moule du même genre existe en Angleterre « Cygnet Mould With removable matrices ».



Nouvel Appareil à couler breveté
à dispositif de refroidissement
par l'eau.

Fig. 11.

4° Appareil par fusion avec système spécial de refroidissement. — Cet appareil (fig. 11) fabriqué par la Maison

Engler de Vienne (Autriche) est en bronze et peut être muni de moules de formes variables (suppositoires, ovules). Il se compose de deux parties : la partie inférieure contenant les moules autour desquels circule un courant d'eau, que l'on peut remplacer par un mélange réfrigérant ; la partie supérieure, disposée de telle sorte que lorsqu'on la soulève, les suppositoires sont enlevés avec elle.

Cet appareil amène une solidification rapide, ce qui est un avantage appréciable, car il fournit des suppositoires très homogènes et de bel aspect.

B. — Appareils pour la préparation à froid des suppositoires.

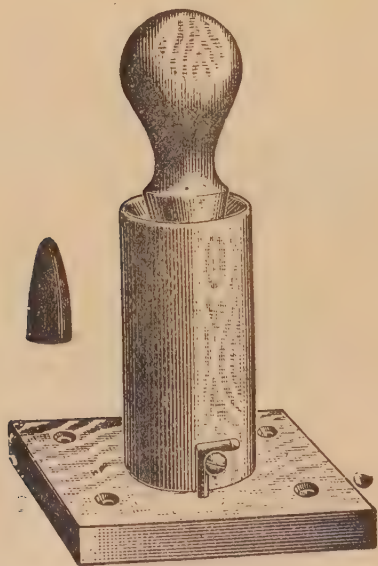


Fig. 12. — Moule à suppositoires « Unic ».

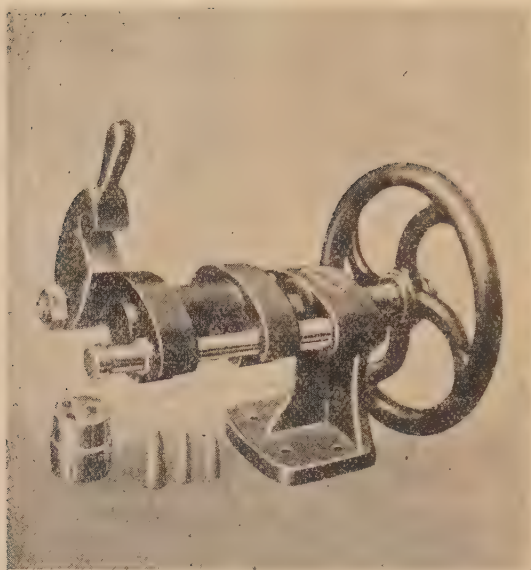
Un moule simple, assez utilisé est le moule *Unic* (fig. 12), qui se rapproche beaucoup du moule imaginé par BERQUIER.

Nous avons enfin, les machines à faire les suppositoires à froid, dont il existe différents modèles, basés sur le même principe.



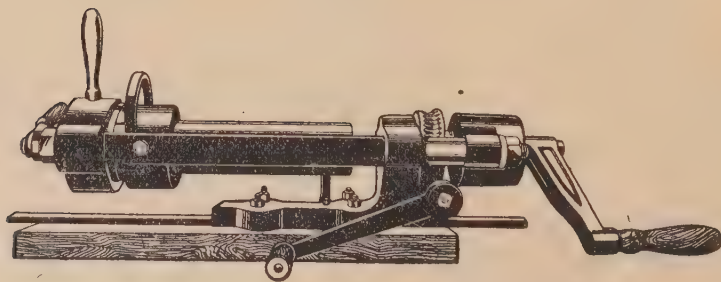
Fig. 13. — Moule à suppositoire « Supexpress ».

On prépare, tout d'abord, une masse bien homogène, en triturant le beurre de cacao finement râpé, avec les médicaments à incorporer. Une forte pression comprime cette masse. Cette pression est obtenue à l'aide d'un levier (Supexpress, fig. 13), d'un volant (Mabille, fig. 14) ou d'une manivelle (Segaud, fig. 15).



(MABILLE, *Paris*).

Fig. 14. — Presse pour préparation à froid des suppositoires
• au beurre de cacao.

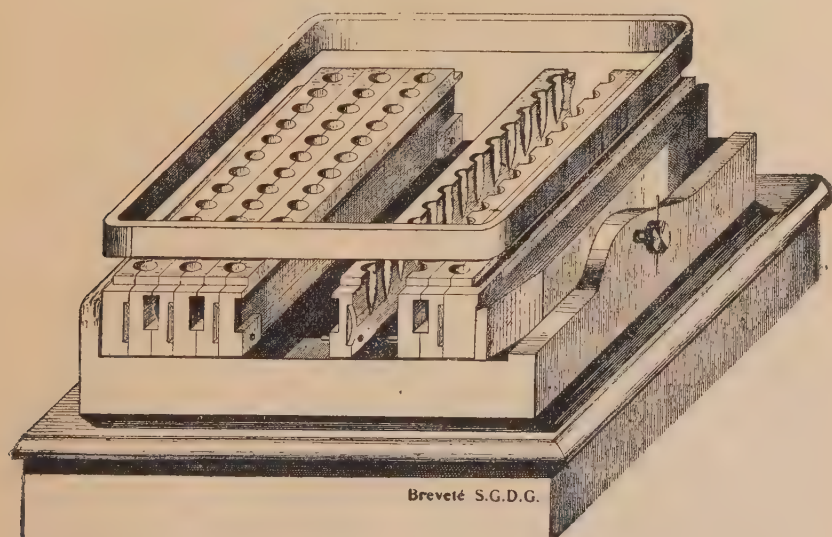


(SEGAUD, *Courbevoie*).

Fig. 15. — Presse pour préparation à froid des
suppositoires au beurre de cacao.

2° APPAREILS UTILISÉS DANS LES LABORATOIRES INDUSTRIELS

Les appareils que nous venons de passer en revue sont d'un rendement relativement minime et conviennent parfaitement pour les besoins d'une officine. Ils seraient insuffisants pour la fabrication industrielle.



(SEGAUD, Courbevoie).

Fig. 16. — Moule industriel, pour fabrication en gros.

Les appareils utilisés, dans ce cas, sont très semblables à ceux des officines. Nous y trouvons, pour la préparation des ovules ou des suppositoires à la glycérine solidifiée, des séries de blocs, analogues aux blocs des pharmacies, mais beaucoup plus grands, que l'on accole les uns aux

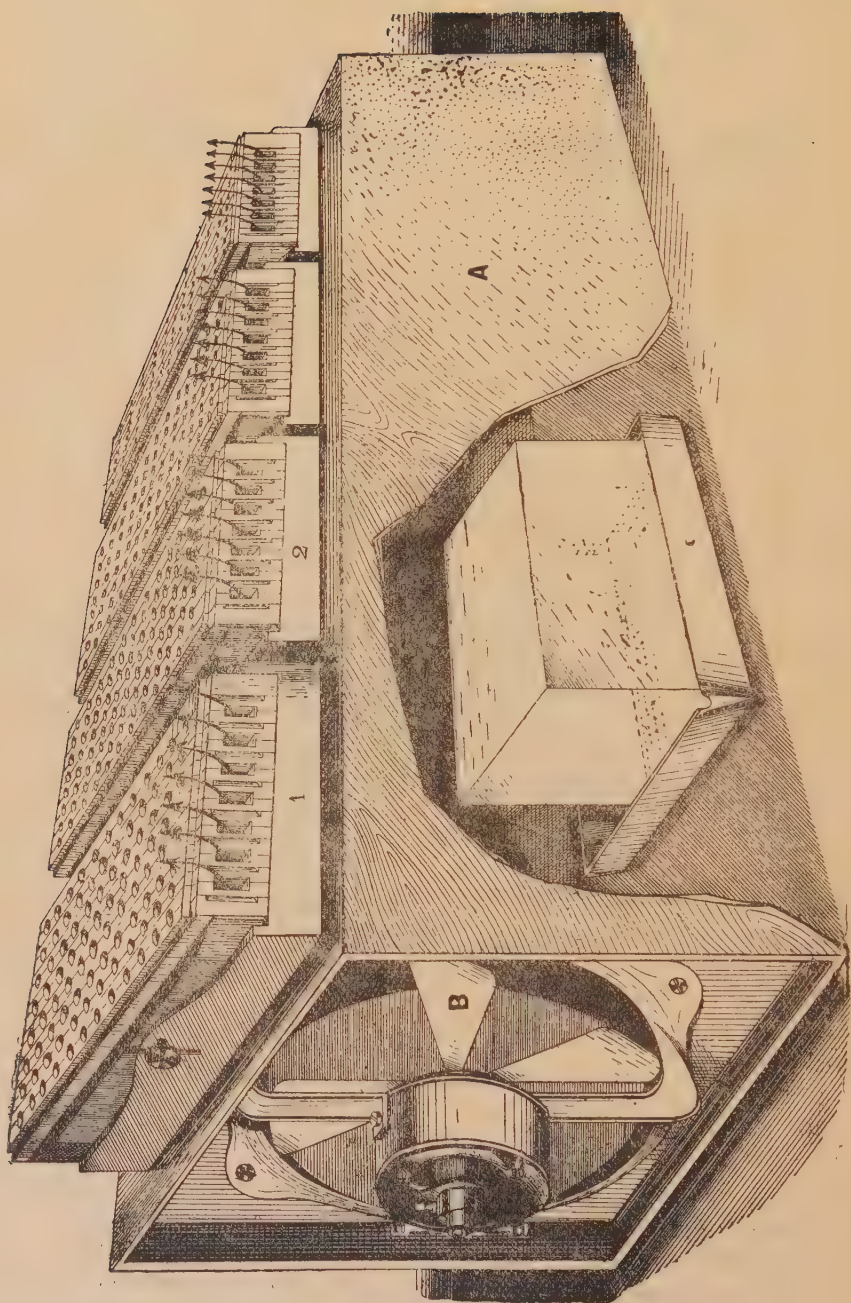


Fig. 17. — Moules industriels à refroidissement rapide
par courant d'air intérieur.

A. Coffret à glace ; B. Ventilateur.

1, 2, ... Séries de blocs en nombre variable.

autres et que l'on serre dans un châssis. Ces appareils qui comportent généralement un système de réfrigération plus ou moins perfectionné, permettent la fabrication de plusieurs centaines de suppositoires (fig. 16 et 17).

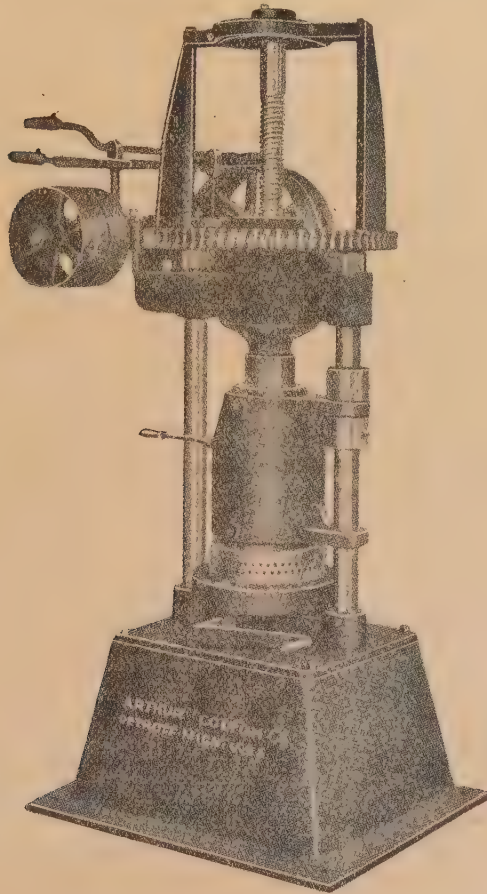


Fig. 18. — **Machine pour la préparation industrielle des suppositoires.**

Nous avons eu l'occasion de visiter un laboratoire pharmaceutique, où se préparent dix tonnes, par mois, de suppositoires et ovules, par coulage à chaud dans des séries

de blocs en cuivre, réfrigérés par un courant d'eau froide. C'est dire le rendement que l'on peut atteindre avec cet appareillage très simple.

Pour les suppositoires à base de beurre de cacao, on utilise, dans l'industrie, des appareils par compression à froid. Ce sont des presses absolument semblables à celles des officines, mais permettant la préparation de 20 à 30 suppositoires à la fois. Un système de volants permet d'obtenir, sans effort, une bonne compression.

Citons cependant, à titre documentaire, une machine industrielle (fig. 18), permettant — par compression à froid, — d'obtenir 30 à 35.000 suppositoires par journée de 8 heures. Dans cette machine, le piston qui comprime les suppositoires, est actionné par une vis commandée par une vis sans fin de grande dimension. Un appareil de sûreté règle la pression. Les moules sont interchangeable, ce qui permet la préparation de suppositoires de formes et de poids différents. Un manchon permet l'arrosage continu, à l'eau froide, du cylindre contenant la masse.

Cette machine, une fois réglée, fonctionne automatiquement et donne des suppositoires de poids identique.

Tels sont les principaux appareils utilisés pour la préparation des suppositoires et des ovules dans les officines et dans l'industrie.

CHAPITRE XVII

ESSAIS DES SUPPOSITOIRES

Nous avons indiqué précédemment les qualités que devait posséder un suppositoire. Les essais des suppositoires devront donc avoir pour but de vérifier qu'elles sont remplies.

1° VERIFICATION DU POIDS DU SUPPOSITOIRE

L'examen d'un grand nombre de suppositoires nous a permis de constater des écarts de poids dépassant vraiment les limites permises.

Ayant, à cet effet, acheté des suppositoires dont la formule indiquée était la suivante :

Chlorhydrate de morphine	cinq centigrammes
Beurre de cacao	3 g.

nous en avons trouvé qui pesaient 2 g., 55, 2 g., 60, ... soit une différence en moins de 16 p. 100 sur le poids normal.

Nous avons fait les mêmes constatations avec des suppositoires de quinine.

L'insuffisance ou l'excès de poids constaté doit, si la préparation a été correcte, c'est-à-dire si le médicament a été uniformément réparti dans la masse de l'excipient, correspondre, pour chaque suppositoire, à une insuffisance ou à un excès de la dose de médicament prescrite.

Nous insistons donc sur la nécessité de vérifier le poids. C'est d'ailleurs ce qui nous fait préconiser l'ajustement des suppositoires lors de leur préparation.

2° VERIFICATION DU POINT DE FUSION

a) Suppositoires au beurre de cacao.

Ils devront fondre complètement à une température ne dépassant pas 36°.

Le point de fusion pourra être déterminé au bain d'huile ou par le procédé que nous avons indiqué (page 147).

b) Suppositoires à base de glycérine solidifiée.

Il est nécessaire d'opérer en milieu humide, car le point de fusion obtenu à sec, au bloc Maquenne, par exemple, est supérieur au point de fusion dans le rectum qui est toujours humide.

Un suppositoire à base de glycérine solidifiée devra fondre complètement dans l'eau maintenue à une température constante de 36°.

3° DOSAGE DES PRINCIPES ACTIFS

Il est possible de doser les principes actifs dans les suppositoires.

Ce dosage doit avoir pour but de vérifier si le suppositoire contient bien la dose prescrite de substance active. Il peut être nécessaire dans une expertise toxicologique, dont voici précisément un exemple.

HEUBNER [57] relate le fait suivant : des symptômes d'empoisonnement se manifestent chez un malade après usage de suppositoires qui avaient été délivrés sur présentation d'une prescription ainsi conçue :

Sulfate d'atropine	un milligramme
Chlorhydrate de papavérine	cinq centigrammes
Beurre de cacao	2 g.

Pour un suppositoire n° 10.

Les huit suppositoires restant furent envoyés pour examen à l'Institut Pharmacologique de GÖTTINGEN et voici le résumé des rapports des experts chargés de l'analyse.

La matière grasse des suppositoires fut dissoute dans la pétroléine, la masse cristalline blanche restant fut reprise par l'eau. La solution aqueuse filtrée, après addition d'acide tartrique, fut agitée à quatre reprises avec du chloroforme, puis après alcalinisation au carbonate de soude, avec de l'éther. Les deux liquides extractifs furent séparément lavés à l'eau, puis séchés sur du sulfate de soude sec.

On distilla les solvants.

Les résidus pesaient respectivement : 666 mg., 7 et 26 mg., 6.

Le dernier résidu devait être de l'atropine et la quantité trouvée correspondait alors à 4 milligrammes de sulfate d'atropine par suppositoire.

Le contrôle chimique étant impossible, on fit un essai physiologique sur le Chat. Il y avait bien, au moins, quatre fois trop d'atropine par suppositoire.

C'est cette expertise qui, au début, nous a servi de guide pour doser les médicaments dans les suppositoires.

Ces dosages s'effectuent en deux temps :

a) Extraction du principe actif de la masse du suppositoire,

b) Dosage du principe actif, selon une technique appropriée.

Nous avons appliqué ces principes à l'essai de suppositoires de quinine et de suppositoires de morphine.

Dosage de la quinine dans les suppositoires.

Nous opérons sur un suppositoire qui, finement râpé, est agité avec 50 cm³ d'éther sulfurique. On décante l'éther, le résidu est repris avec 20 cm³ d'éther sulfurique. On décante l'éther et le résidu est traité par 10 cm³ de solution sulfurique à 5 p. 100, puis chauffé. Le sulfate de quinine

se dissout et un résidu gras surnage ; on filtre. Filire et capsule sont lavés avec 5 cm³ de solution sulfurique. On ajoute alors, peu à peu, à la solution filtrée, de l'ammoniaque dilué jusqu'à trouble persistant ; on ajoute de l'acide sulfurique à 5 p. 100 jusqu'à dissolution du précipité et légère acidité au tournesol. On abandonne à la cristallisation. Les cristaux sont alors essorés à la trompe, lavés à l'eau distillée, séchés, puis pesés selon les indications du Codex, pour le dosage de la quinine dans le quinquina. Afin de vérifier constamment nos dosages, nous avons toujours fait, pour chaque série d'essais, un dosage de contrôle. Pour cela, nous traitons par l'éther, 2 grammes de beurre de cacao râpé et 0 g., 20 de sulfate de quinine que nous introduisons ensemble dans le matras. Nous avons indiqué dans le tableau ci-après quelques-uns des résultats obtenus avec des suppositoires de diverses provenances :

	QUANTITÉ DE SULFATE DE QUININE INDICUÉE	QUANTITÉ DE SULFATE DE QUININE TROUVÉE
Contrôle	0 g., 20	0 g., 19
1	0 g., 25	0 g., 16
2	0 g., 25	0 g., 20
3	0 g., 50	0 g., 35
4	0 g., 50	0 g., 42
5	0 g., 25	0 g., 30
6	0 g., 50	0 g., 45
7	0 g., 25	0 g., 23
Teneur en moins.		8 à 36 p. 100

Dosage de la morphine dans les suppositoires.

Le procédé qui nous a paru le plus convenable pour doser la morphine dans les suppositoires est celui indiqué par LAURENCE [74] pour le dosage de la morphine dans les tablettes et les pilules. LAURENCE [74] conseille de prendre environ 10 tablettes à doser ou 10 pilules. Les doses de morphine généralement prescrites varient de un à cinq centigrammes par suppositoire ; nous établirons donc que l'on choisira un nombre de suppositoires tel qu'ils correspondent à une teneur en morphine de trois à cinq centigrammes. Nous avons contrôlé la sensibilité de la méthode de LAURENCE [74] sur des mélanges de chlorhydrate de morphine et de beurre de cacao, non broyés ensemble, mais introduits en même temps dans le matras et traités par l'éther.

Après avoir constaté son exactitude, nous avons adopté le mode opératoire suivant :

Les suppositoires finement râpés sont introduits dans un matras avec 50 cm³ d'éther et agités vigoureusement. Après séparation de l'éther sulfurique, le résidu est repris par 20 cm³ d'éther, puis séparé de nouveau.

Le résidu est agité avec 15 cm³ d'eau distillée. On filtre au papier dans une éprouvette graduée ; le récipient et le filtre sont lavés à l'eau distillée, de façon à obtenir 35 cm³ de filtrat.

Nous continuons ensuite le dosage en suivant rigoureusement les indications de LAURENCE [74].

La liqueur est versée dans un mortier, puis acidifiée avec de l'acide chlorhydrique, ajouté goutte à goutte, jusqu'à virage au rouge d'un papier tournesol bleu, placé sur la paroi interne supérieure du mortier.

La liqueur est placée dans une fiole d'Erlenmeyer ; on y dissout par agitation un gramme d'iodure de potassium ; puis on ajoute exactement 15 cm³ d'iode N/10. On remue le mélange d'un mouvement giratoire, presque continu, durant deux minutes et on laisse au repos environ une minute. Le

précipité s'étant déposé, on passe la liqueur claire surnageante sur un tampon de coton de verre placé et tenu dans le fond d'un entonnoir, au moyen d'une baguette en verre, de façon à obtenir 30 cm³ de liqueur, bien limpide, exempte de toute trace de précipité (soit $\frac{3}{5}$ du volume primitif). On titre l'excès d'iode à l'aide de l'hyposulfite N/10.

Voici quelques résultats obtenus, sur des suppositoires de diverses provenances, dont la formule était la suivante :

Chlorhydrate de morphine cinq centigrammes

Beurre de cacao 3 g.

Pour un suppositoire n° 10.

	POIDS DE CHAQUE SUPPOSITOIRE	TENEUR EN MORPHINE
Contrôle	3 g., 05	0 g., 048
1	2 g., 60	0 g., 040
2	2 g., 70	0 g., 045
3	2 g., 75	0 g., 042
4	2 g., 70	0 g., 044
5	2 g., 55	0 g., 040
6	2 g., 65	0 g., 042
7	2 g., 55	0 g., 040
8	2 g., 70	0 g., 042
9	2 g., 60	0 g., 036
10	2 g., 65	0 g., 040
Poids normal.	3 g., 05	0 g., 050
Erreurs en moins.	10 à 16,5 p. 100	10 à 28 p. 100

Nous avons choisi ces deux exemples car notre attention avait été attirée sur des suppositoires de quinine et de morphine dont les poids étaient très inférieurs à ce qu'ils devaient être. Mais on doserait de façon identique les différents alcaloïdes dans les suppositoires. Il suffit d'avoir à sa disposition une technique assez sensible.

CHAPITRE XVIII

**CONSERVATION DES SUPPOSITOIRES
ET DES OVULES**

On sait que le beurre de cacao ne rancit pas facilement, on peut donc penser, qu'en règle générale, les suppositoires à base de beurre de cacao se conservent bien. De plus, nous avons constaté que le point de fusion ne variait pas sensiblement, lorsque les suppositoires étaient conservés 12 ou même 18 mois.

Nous avons, cependant, noté dans la littérature, une altération du beurre de cacao, par moisissures. L. BATTEN et H.-W. BYWATERS [6] ont trouvé un bloc de beurre de cacao de 14 kilog., qui était envahi par les moisissures. En brisant ce bloc, ils remarquèrent, s'étendant du sommet vers la partie inférieure, un grand nombre de plaques, d'un noir mat, séparées par des stries de couleur jaune brunâtre. Au microscopé, on constata que les plaques noires étaient formées par un nombre considérable d'hyphes d'espèces variées et par les conidies bleu-verdâtres d'un champignon. En ensemençant les plaques, sur un milieu à l'agar-agar, il fut obtenu des colonies de *Penicillium glaucum* et d'une levure rose ; mais la plus grande partie des plaques était formée par une espèce du genre *Aspergillus* (probablement *A. orizæ*).

A l'examen, les auteurs constatèrent que le bloc de beurre de cacao contenait de nombreuses gouttes d'eau incluses et

que la partie moisie renfermait 0,13 p. 100 d'eau. Ils pensèrent que la présence de moisissures était due à l'eau contenue dans le beurre. Cependant, leurs expériences, sur ce point, ne sont guère concluantes. L'indice d'acidité du beurre moisi était de 13 avant filtration et de 3,8 après filtration au papier. Le beurre de cacao ne devant pas être acide, on peut supposer qu'il l'est devenu sous l'influence des moisissures.

Nous rapprocherons cette observation de celle d'un autre auteur Th. BUDGE [17] qui note que les suppositoires préparés avec un solvant aqueux, ainsi que les tablettes humides de beurre de cacao du commerce, se laissent envahir, avec le temps, par des cryptogames.

Ce point est important, car on peut penser que les microorganismes, envahissant un suppositoire, peuvent altérer les médicaments qu'il contient et diminuer ou même annihiler leur action thérapeutique.

Nous avons donc tenu à vérifier ces faits. Pour cela, nous avons préparé des suppositoires avec du beurre de cacao contenant jusqu'à 10 p. 100 d'eau. Nous les avons placés dans les conditions les plus défavorables à leur conservation : à la cave, dans des endroits particulièrement humides. Or, après dix-huit mois, nous n'avons pas observé la moindre trace de moisissures. Nous pouvons donc conclure que les faits signalés, par les auteurs que nous venons de citer sont exceptionnels et que dans les conditions normales, les suppositoires au beurre de cacao se conservent bien.

Voyons maintenant les suppositoires ou ovules à base de glycérine-gélatine. On sait que c'est un milieu particulièrement propice au développement des microorganismes. Tous les praticiens ont constaté que certains suppositoires ou ovules à la glycérine présentaient des taches, de couleur plus ou moins rouge-brun. On a discuté sur le point de savoir si ces taches étaient dues à des microorganismes ou à l'action des récipients métalliques sur la glycérine-gélatine. ORRIS [102] prétend avoir constaté, particulièrement dans les pays chauds, le développement de *Micrococcus roseus*, sur les suppositoires à la glycérine. Il voit là,

la cause de la pigmentation observée parfois. Nous n'avons pas, personnellement, trouvé de tels germes sur les suppositoires ou ovules que nous avons examinés ; mais nous avons constaté que les taches observées sur la glycérine-gélatine, étaient toujours aux points de contact avec les boîtes métalliques et que si on conservait suppositoires et ovules dans des boîtes en carton ou dans des pots de faïence, on n'observait jamais de taches. Notons d'ailleurs que celles que nous avons observées n'étaient pas roses, mais bien plutôt couleur de rouille. Nous avons ensemencé plusieurs de ces masses et nous n'avons jamais pu isoler de *Micrococcus roseus*, pas plus d'ailleurs que d'autres micro-organismes.

Nous avons conclu depuis longtemps à la nécessité d'isoler les suppositoires et les ovules des récipients métalliques, par du papier paraffiné, par exemple, lorsqu'il y a quelques mois, nous avons eu connaissance d'une note de notre confrère belge E. DEFRANCE [30]. Notre collègue a eu l'occasion de trouver des ovules à l'extrait de belladone, conservés depuis cinq ans, dans des boîtes en fer blanc vernis or, du type courant dans le commerce :

« Les ovules, écrit-il, enveloppés de papier paraffiné, y reposent dans une humidité noire et gluante qui a suinté par les joints de la boîte. Le vernis est enlevé au fond des alvéoles, qui sont rouillées. Presque tous les ovules sont raccornis, friables, ne gonflent plus dans l'eau, et ne se dissolvent pas ou peu, même dans l'eau bouillante ».

DEFRANCE [30], a constaté, après un simple essai au ferrocyanure, que les ovules altérés contenaient tous du fer. Il a choisi trois de ces ovules, dans lesquels il a dosé colorimétriquement le fer et voici les résultats qu'il a obtenus :

Premier ovule : Clair, mou ; poids 20 g., 70 ; teneur en fer : 0 mg., 01.

Deuxième ovule : Dur, couleur foncée ; poids 15 g., 20 ; teneur en fer : 0 mg., 065.

Troisième ovule : Noir, sec, cassant ; poids 12 g., 30 ; teneur en fer : 0 mg., 065.

Aucun ovule ne contenait d'étain.

Ainsi les ovules sont d'autant plus altérés, qu'ils contiennent plus de fer. DEFRANCE explique, de la façon suivante, cette altération : « l'humidité, amenée par l'ovule, traverse « le papier paraffiné, plus ou moins fortement suivant « l'état de celui-ci et provoque l'attaque du fer. Les com-
« posés ferriques sont absorbés par l'ovule et produisent
« une sorte de tannage de la gélatine, qui se rétracte, en
« expulsant une partie de la glycérine ».

La composition de l'ovule est donc changée et sa solubilité diminuée.

Nous venons donc de voir que les suppositoires à base de beurre de cacao ne s'altéraient qu'exceptionnellement et que la mauvaise conservation des suppositoires ou ovules à la glycérine solidifiée était généralement due aux boîtes métalliques dans lesquelles on les conservait. Mais, en dehors de ces altérations, contre lesquelles on doit prendre des mesures de protection, il est absolument indispensable d'éviter que les suppositoires et les ovules ne soient souillés par les poussières extérieures. Cette précaution de la plus élémentaire hygiène n'est, malheureusement, pas toujours respectée. C'est pourquoi, nous voudrions qu'il soit interdit de délivrer des suppositoires ou des ovules, autrement que dans des récipients étanches et dans un emballage suffisamment protecteur.

L'industrie pharmaceutique a, sur ce point, fait beaucoup de progrès au cours de ces dernières années, pour mettre au point des présentations assurant une conservation parfaite des suppositoires et des ovules.

Les boîtes en métal, couramment utilisées dans les officines, ne doivent être employées qu'à condition que les suppositoires et les ovules soient individuellement enveloppés de papier paraffiné et bien isolés des parois du récipient. Nous leur préférons, quant à nous, les boîtes en carton paraffiné.

Parmi les emballages utilisés dans les formes spécialisées, nous citerons le mode de présentation des ovules et

suppositoires Cristal, mis au point par les Laboratoires Galéniques Vernin et qui a fait l'objet d'un brevet. Cet emballage consiste en une simple plaque de celluloïd embouti, en forme de logettes, dans lesquelles s'emboîte exactement chaque ovule ou suppositoire. De plus, une feuille en celluloïd vient s'appliquer à la surface des suppositoires et des ovules, assurant une efficace protection contre le métal du couvercle. Avec ce système l'ovule ou le suppositoire est complètement isolé du métal. Il ne semble pas qu'il y ait à craindre une altération provoquée par le contact de la glycérine-gélatine et du celluloïd. Notons que lorsqu'on ouvre les boîtes, il se dégage une forte odeur de celluloïd, dont restent imprégnés les ovules ou suppositoires et cela crée parfois des observations de la part des malades, malgré l'indication, inscrite dans les boîtes « que la vapeur de camphre émanant du celluloïd, assure une asepsie constante ». Nous avons pu constater personnellement l'efficacité de ce système de conservation. Nous avons pu voir des boîtes d'ovules et de suppositoires expédiées dans les colonies particulièrement chaudes et revenir, sans que la moindre altération puisse être notée. Les pharmaciens savent ce qu'il en était autrefois avec les boîtes métalliques et les réclamations désagréables qu'elles provoquaient parfois de la part des clients.

Un autre mode de protection est utilisé depuis longtemps, par les Laboratoires Corbière. Chaque suppositoire est enveloppé dès sa sortie du moule, dans une feuille de cellophane, puis placé dans un étui d'aluminium, embouti ensuite. Il en est de même des ovules. La protection est absolument parfaite.

Signalons deux présentations étrangères originales. Dans l'une, les ovules sont enfermés dans des vases en verre où ils baignent dans un liquide conservateur. L'autre laboratoire utilise un liquide cellulosique, dans lequel est enrobé l'ovule ou le suppositoire. Cette enveloppe épouse, en tous points, la forme de l'objet. Au moment de l'emploi, il suffit de tirer un petit cordonnet métallique inclus dans la coque cellulosique et l'ovule ou le suppositoire est mis à nu.

On utilise également pour la présentation des ovules et des suppositoires, des boîtes en bakélite, mais c'est là un conditionnement coûteux qui ne peut être envisagé dans la pratique courante.

En conclusion de cette étude, disons que le problème de la conservation des suppositoires et des ovules, n'est pas sans importance et nous croyons pouvoir formuler deux règles qui, à notre avis, s'imposent aussi bien dans les officines, que dans l'industrie.

1° *Chaque suppositoire ou chaque ovule, doit, dès sa sortie du moule, être enfermé dans un papier protecteur.*

Beaucoup de suppositoires spécialisés sont enveloppés de papier d'étain ; nous n'en sommes pas partisan et nous préférons le papier paraffiné ou la cellophane.

2° *Les suppositoires et les ovules doivent être parfaitement isolés, des parois métalliques des boîtes qui peuvent les contenir.*

Sur ce point, disons que nos observations personnelles nous font donner la préférence à des boîtes en carton paraffiné, imperméable, où la conservation est parfaite et où il n'y a pas à craindre d'altération par contact avec le récipient.

En tous cas, il devrait être formellement interdit de délivrer des suppositoires ou des ovules, en vrac dans des boîtes, comme cela se fait parfois, même pour des formes spécialisées, et sans le moindre papier protecteur.

APPENDICE

LES SUPPOSITOIRES ET LA LEGISLATION DES SUBSTANCES VENENEUSES

De l'ensemble du travail que nous venons d'exposer, il ressort que les médicaments introduits par suppositoires agissent à peu près comme s'ils étaient administrés par voie buccale et à des doses sensiblement identiques. Cela nous amène à dire quelques mots des suppositoires à base de stupéfiants. Doivent-ils être considérés comme médicaments pour usage interne ou pour usage externe? Question bien souvent posée par nos confrères.

Si l'on s'en tenait à leur mode d'action, on devrait, sans conteste, les classer parmi les formes pharmaceutiques destinées à l'usage interne. Mais en ce qui concerne les stupéfiants, si certains auteurs distinguent nettement l'usage interne de l'usage externe, classant les suppositoires dans cette dernière catégorie, les textes réglementaires sont infiniment plus prudents.

La loi de 1916 et les décrets de 1916 et de 1930, relatifs aux substances inscrites au Tableau B, ne parlent pas de l'usage interne, mais de solutions destinées à des injections sous-cutanées ou de préparations destinées à être absorbées par la voie stomacale. Or, les suppositoires ne rentrent dans aucune de ces deux catégories. Par conséquent, les ordonnances prescrivant des suppositoires de cocaïne, de morphine ou d'opium, pourront être renouvelées et la règle des sept jours ne s'appliquera pas.

Ceci pourrait, d'ailleurs, se justifier, car l'abus des stupéfiants par suppositoires semble moins à craindre que par comprimés ou ampoules, par exemple.

CONCLUSIONS

Ayant à traiter de la question des suppositoires et des ovules, nous avons tenté de faire une étude, aussi complète que possible, de ces deux formes pharmaceutiques.

Nous avons constaté que si, autrefois, elles n'étaient utilisées qu'en vue d'une action locale, on tendait, de plus en plus, à les employer pour administrer des médicaments destinés à une action générale.

Cette utilisation, d'ailleurs, se justifie par l'anatomie et la physiologie du rectum et du vagin. Elle pose les problèmes de l'absorption rectale et de l'absorption vaginale, que nous avons développés. Pour apporter quelques précisions, sur ce point, nous avons voulu étudier, en détail, deux cas particulièrement intéressants : administration de la quinine et des barbituriques par suppositoires.

Ces études nous ont amené à examiner les méthodes de dosage du véronal et de la quinine.

Pour le véronal, nous avons adopté la méthode de microsublimation de René FABRE. En ce qui concerne la quinine, après de très nombreux essais, nous nous sommes résolu à utiliser pour le dosage, les phénomènes de fluorescence des solutions sulfuriques de quinine. Nous avons mis au point un mode de dosage où l'intensité de la fluorescence était accrue par le rayonnement d'une lampe à mercure, filtré par l'interposition d'un écran de Wood.

Ceci nous a permis d'étudier, avec précision, l'élimination urinaire de la quinine.

Les résultats que nous avons obtenus, nous permettent de dire — qu'en ce qui concerne le véronal et la quinine — l'élimination urinaire n'est pas très différente, qu'ils soient absorbés par la voie buccale ou par la voie rectale.

Nous avons alors abordé l'étude — du point de vue plus spécialement pharmaceutique — des suppositoires et des ovules.

La question des excipients a retenu longtemps notre attention, car nous avons tenu à essayer les nombreuses formules qui avaient été proposées. Ces essais nous ont montré que deux excipients seulement remplissaient les conditions voulues : la glycérine-gélatine et le beurre de cacao, auquel nous conseillons d'ajouter, dans certains cas, 3 à 4 p. 100 de cire blanche. Nous avons fait, en effet, une longue étude du mélange cire et beurre de cacao, indiqué par plusieurs Pharmacopées étrangères ; nous avons pu en conclure, qu'à condition de ne pas dépasser la proportion de 3 à 4 p. 100 de cire, le mélange cire et beurre de cacao avait un point de fusion à peu près égal à celui du beurre de cacao seul. Cette addition de cire permet une solidification très rapide, ce qui rend possible l'incorporation à la masse de liquides ou de médicaments, qui, comme le chloral, abaissent notablement le point de solidification du beurre de cacao.

Nous avons insisté sur la nécessité qu'il y aurait à choisir convenablement l'excipient à utiliser selon les médicaments. La glycérine-gélatine est préférable lorsque le produit à administrer est soluble dans l'eau ou la glycérine ; au contraire, il vaut mieux choisir le beurre de cacao, si la substance est insoluble et doit être émulsionnée.

Nous avons étudié les différentes phases de la préparation et nous avons pu établir un mode opératoire donnant satisfaction au double point de vue de la facilité de la manipulation et de la parfaite exécution de la prescription.

Nous avons appliqué ces principes dans le cas des suppositoires de glycérine et de chloral et dans celui des ovules

au tanin. Puis nous avons étudié la question des essais et celle de la conservation des suppositoires et des ovules. Nous avons dit, ensuite, quelques mots de l'application à ces formes pharmaceutiques, de la législation des toxiques.

De l'ensemble de notre travail, nous croyons pouvoir conclure que les suppositoires constituent une forme pharmaceutique excellente, pour l'administration des médicaments, supérieure, même, dans certains cas aux autres modes d'administration.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
Albert GORIS

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
Paul GUÉRIN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

1. ABENSOUR (J.). — Recherche de la quinine. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1907, **26**, 25.)
2. ASTRUC (J.). — Traité des maladies des femmes. (*Avignon*, 1763, T. I, 144.)
3. ASTRUC (J.). — Traité des maladies des femmes. (*Avignon*, 1763, T. I, 161.)
4. ASTRUC (J.). — Traité des maladies des femmes. (*Avignon*, 1763, T. II, 53.)
5. BARNOUVIN. — Sur la préparation des suppositoires. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1875, **22**, 51-52.)
6. BATTEN (L.) et BYWATERS (H.-W.). — Sur la présence de moisissures dans un beurre de cacao. (*Amer. Journ. Pharm.*, 1919, **91**, 112, d'après *Journ. Pharm. et Chim.*, 1919, **19**, 306.)
7. BAUMÉ. — *Eléments de Pharmacie*, Paris, 1762.
8. BAUR (J.) et REVEILLET (M.). — Note sur la recherche quantitative clinique de la quinine dans les urines. (*Union Pharmaceutique*, 1918, **59**, 123.)
9. BEAUDERON. — *Pharmacopée*, 1693.
10. BEYTOUT. — Les divers charbons médicinaux. (*Thèse Doct. Pharm. de Nancy*, 1932.)
11. BIANCALANI (G.). — L'isolement des hypnotiques barbituriques de l'urine. Contribution au diagnostic du barbiturisme. (*Diagnostica E. Technica Die Laboratorio*, 1931, **2**, 19.)
12. BIORT. — Nouvelles formules de suppositoires. (*Journ. Pharm.*, Anvers, 1890, **46**, 19-21.)
13. BLAIR (H.-C.). — Notes on Glycerine suppositoires. (*Amer. Journ. Pharm.*, 1907, **79**, 338.)
14. BOUVIER. — Ovules et suppositoires à la glycérine solidifiée. (*Répertoire Pharmacie*, 1897, **9**, 341-343.)

15. BRONTIN. — La lanoline dans la préparation des suppositoires avec extraits. (*Répertoire Pharmacie*, 1889, **1**, 9.)
16. BRUMLIK. — L'administration des médicaments sous forme de suppositoires. (Travaux de la clinique du Professeur Libensky, Prague, *Archives des Maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang*, 1934, **7**, 439.)
17. BUDDE (Th.). — La teneur en germes du beurre de cacao et la conservation des suppositoires. (*Schweizerische Apoth. Zeit.*, 1927, **65**, 13-14.)
18. BUSQUET (P.). — Traité d'Anatomie Clinique. (Paris, 1927.)
19. CADET DE GASSICOURT et PARISSET. — Formulaire magistral. (Paris, 1816, 294-295.)
20. CATTELAIN. — Analyses des glycérines solidifiées. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1923, **27**, 365-368.)
21. CHARAS (M.). — Pharmacopée Royale, Galénique et Chimique. (Paris, 1682.)
22. CHAUMEL. — Guide Chaumel. (Paris, 1928.)
23. COKBURN (T.) et BLACK (J.-W.). — Dosage de la quinine, dans certains liquides organiques, par l'acide citrique. (*Pharm. Journ. and Pharmacol.*, d'après *Journ. Pharm. et Chim.*, 1911, **50**, 496.)
24. CODEX MEDICAMENTARIUS PARISIENSIS. — Boyer, 1758.
25. COIGNET (P.). — Sur la préparation des suppositoires au beurre de cacao. (*Bull. Pharm. de l'Est*, 1928, **50**, 125.)
26. COUTIÈRE (J.). — De la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés de la série barbiturique. (*Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1932.)
27. CRINON. — Préparation des ovules et des suppositoires à la glycérine solidifiée. (*Répertoire Pharmacie*, 1898, **10**, 433-438.)
28. CROUZEL (E.). — Suppositoires nouveaux à base de lanoline paraffinée. (*Répertoire de Pharmacie*, 1902, **14**, 7-8.)
29. DAVIDSON. — Appareil pour préparer les suppositoires à froid. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1875, **29**, 479.)
30. DEFRANCE (E.). — Boîtes à ovules. (*Journ. Pharm. Belgique*, 1935, **57**, 24.)
31. DEFRANCE (E.). — Boîtes à ovules. (*Journ. Pharm. Belgique*, 1935, **57**, 117.)

32. DELAHAYE (L.). — Etude sur la préparation des ovules gynécologiques. (Anvers, 1897.)
33. DESODT (C.). — Les barbituriques. (*Thèse Doct. Pharm.*, Lille, 1932.)
34. DIETERICH. — Suppositoires à la glycérine. (*Répertoire de Pharmacie*, 1889, **1**, 123.)
35. DIEUDONNÉ. — Préparation des ovules médicamenteux. (*Journ. Pharm.*, Anvers, 1897, **53**, 201-203.)
36. DIEUDONNÉ. — Un nouveau procédé pour la préparation des suppositoires. (*Répertoire de Pharmacie*, 1902, **14**, 153-154.)
37. DIOSCORIDE. — Commentaires de Matthioli sur les œuvres de Dioscoride, 1605.
38. DORVAULT. — Officine, Paris, 1844.
39. DORVAULT. — Officine, Paris, 1847.
40. DORVAULT. — Officine, Paris, 1866.
41. DORVAULT, — Officine, Paris, 1872
42. DUSSEAU (M.). — Enchirid ou Manipul des Miropoles, Lyon, 1598.
43. ECKSTEIN. — Suppositoires à la glycérine. (*Répertoire de Pharmacie*, 1889, **1**, 170.)
44. ELZAS-LOTHR. — Excipients pour suppositoires et ovules. (*Revue Pharm. des Flandres*, 1904, **10**, 87 et 366.)
45. FABRE (R.). — Sur une réaction colorée du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique. Applications. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1922, **26**, 241-249.)
46. FABRE (R.). — Sur un procédé de dosage spectrophotométrique des solutions de corps fluorescents. (*Bull. Soc. Chim.*, 1925, **37**, 1304.)
47. FABRE (R.). — La fluorescence, ses applications à la Pharmacie, à la Chimie et à la Biologie. (*Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1925, **65**, 199.)
48. FABRE (R.). — Contribution à l'étude de l'application des phénomènes de fluorescence en chimie biologique. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1925, **7**, 1024-1037.)
49. FABRE (R.) et FREDET (P.). — Etude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés alcoylés de la malonylurée. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1925, **2**, 321-334.)
50. FLEURY (P.). — Etude quantitative de l'action des sels de mercure sur les acides dialcoylbarbituriques. (*Bull. Soc. Chim.*, 1925, **37**, 1656.)

51. FLEURY et GUINNEBAULT. — L'élimination de la phényl-éthylmalonylurée. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, **93**, 1508-1510.)
52. GILBERT (A.). — L'art de prescrire. (Paris, 1920.)
53. GORIS (A.) et LIOT (A.). — Incompatibilités pharmaceutiques. (*Le François*, Paris, 1935, 51.)
54. HACHEN et MILH. — L'emploi de l'insuline en suppositoires. (*Union Pharmaceutique*, 1926, **67**, 8.)
55. HALLAMAY (R.).^{*} — Ovules à l'ichthyol à base de gélatine. (*Pharm. Journ.*, 1908, **26**, 567.)
56. HARGREAVES. — Réaction de la thaléioquinine. (*Journ. Amer. Pharm. Assoc.*, 1926, **15**, 100.)
57. HEUBNER (W.). — Dosage de l'atropine en présence de papavérine dans les suppositoires. (*Journ. Pharm. Belgique*, 1927, **49**, 866.)
58. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. II, 691-695.)
59. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. IV, 631.)
60. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. V, 175.)
61. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. V, 429-464.)
62. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. V, 465.)
63. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. VI, 347.)
64. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. VI, 443.)
65. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. VI, 451.)
66. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. VI, 455.)
67. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. VII, 361.)
68. HIPPOCRATE. — Œuvres complètes d'Hippocrate. — Traduction de Littré. (Paris, 1861, T. VIII, 223.)
69. JATRIDES (D.) et THOMIS (J.). — Sur une nouvelle méthode générale de dosage de la quinine par voie volumétrique. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1932, **15**, 230-242.)

70. JUNGFLEISCH. — Dosage polarimétrique de la quinine. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1887, **5**, 5.)
71. LABBÉ (M.), NEPVEUX (F.) et FORSANS (P.). — L'emploi de l'insuline en suppositoires. (*Union Pharmaceutique*, 1926, **67**, 8.)
72. LABORDETTE (C.-J.-B.). — Suppositoires d'onguent populaire. (*Journ. de Chim. Médicale*, 1843, **9**, 3.)
73. LAGARCE. — Contribution à la Toxicologie des dérivés barbituriques. (*Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1930.)
74. LAURENCE (J.). — Dosage de la morphine. Procédé applicable au dosage des tablettes ou pilules. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1930, **11**, 336-337.)
75. LAVOISIEN (J.-F.). — Dictionnaire portatif de Médecine. (Paris, 1793.)
76. LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). — Traité de Pharmacie chimique. (Masson, Paris, 1929, 860.)
77. LEMAIRE. — Suppositoires à la glycérine solidifiée et au salicylate de soude. (*Répertoire de Pharmacie*, 1908, **20**, 248-249.)
78. LÉMERY. — Pharmacopée Universelle. (Paris, 1763.)
79. LEWIN et ESCHBAUM. — Notes de Pharmacie Pratique. — Suppositoires. (*Journ. Pharm.*, Anvers, 1897, **53**, 186-187.)
80. LEWIS (Th.) et DYER (F.-J.). — A note on chloral hydrate in suppositoires. (*Pharm. Journ.*, 1924, **59**, 88.)
81. LIBENSKY. — Année Médicale Pratique, 1928.
82. LIBENSKY. — Les médicaments par les suppositoires dans les maladies du cœur. (*Journ. des Praticiens*, 1935.)
83. LIÉBAUT (J.). — Trésor Universel des Pauvres et des Riches. (Paris, 1651, 366.)
84. LOMULLER (E.). — De la préparation des suppositoires et ovules à la glycérine. (*Union Pharmaceutique*, 1895, **36**, 197.)
85. MAC EWAN. — The Art of Dispensing. (Londres, 1915, 193.)
86. MACHT (D.-I.). — Concerning the absorption of quinin and oxy-quinolin sulphate through the vagina. (*Journ-Pharmacol.*, 1928, **34**, 137-145.)
87. MALTBY CLAGUE (I.). — The influence of certain chemicals on the melting - point of cacao butter. (*The chemist and druggist*, 1891, **38**, 800.)

88. MALTBY CLAGUE (I.). — Suppositories, Bougies and Pessaries. (*The Art of Dispensing*, Londres, 1915, 193.)
89. MANQUAT (A.). — Traité élémentaire de thérapeutique. (Paris, 1911.)
90. MANSEAU (A.). — Suppositoires à base d'extraits médicamenteux. (*Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1902, **42**, 173-174.)
MANSEAU (A.). — Sur la préparation des suppositoires au beurre de cacao. (*Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1922, **60**, 117-121.)
91. MARTINDALE (W.). — The Art of Dispensing. (Londres, 1915, 191.)
92. MAURAN (L.). — Formule d'ovules au tanin. (*La Chronique Pharmaceutique*, 1922, **28**, 19.)
93. MAURIN (L.). — Elimination urinaire de la quinine. (*Répertoire de Pharmacie*, Paris, 1918, **30**, 221.)
94. MERAT et DE LENS. — Dictionnaire de Matière Médicale. (Paris, 1834, T. VI, 605.)
95. DE MEUVE (M.). — Dictionnaire Pharmaceutique. (Paris, 1695.)
96. MONNET (R.). — La réaction de l'érythroquinine: ses conditions de réalisation, sa technique, sa spécificité. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1933, **18**, 59.)
97. MONNET (R.). — Recherche de la quinine dans l'urine par la réaction de l'érythroquinine. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1933, **18**, 94.)
98. NEUES PHARMAZEUTISCHES MANNUAL. — Berlin, 1913, 358.
99. NICOLAI PRÆPOSITI. — Dispensarium. (1582.)
100. NOBLEVILLE (A. de). — Manuel des Dames de Charité. (Paris, 1765.)
101. OLMEDILLA Y PUIG (J.). — Ovules transparents à l'acide tannique. (*Revue Pharm. des Flandres*, 1912, **28**, 84.)
102. ORRIS: — Pigment production in glycerin suppositories. (*Pharm. Journ.*, London, 1904, **19**, 142.)
103. OSBORNE (Dr.). — *London Medical Gazette*, 1840.
104. PAPA VASSILIOU (Mme Marie). — Sur quelques nouvelles réactions des sels de quinine; nouvelle méthode volumétrique pour le dosage de l'alcaloïde. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1932, **15**, 167-177.)

105. PARTURIER (G.). — Suppositoires contre les hémorragies hémorroïdales. (*Journ. des Praticiens*, 1932, **46**, 163.)
106. PÉPIN (G.). — Extraction et dosage de petites quantités de quinine dans l'urine. (*Bull. Sc. Pharm.*, 1918, **25**, 19.)
107. PODOLSKY (E.). — The Rectal Administration of Digitalis. (*Pharm. Journ.*, 1930, **71**, 563.)
108. POLLAK. — Dosage polarimétrique de la quinine. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1915, **11**, 126.)
109. RABS (V.). — Suppositorien. (*Apoth. Zeitung*, 1904, **19**, 215-216.)
110. RAE (A.). — Volume occupé par les médicaments dans les suppositoires. (*Pharm. Weekblad*, 1929, **24**, 518.)
111. RAVAUD (C.-J.). — Note sur la préparation des suppositoires au chloral. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1935, **21**, 49-56.)
112. REUTER DE ROSEMONT. — Histoire de la Pharmacie à travers les âges. (*Peyronnet et Cie*, Paris, 1931, T. I, 15.)
113. RIVIÈRE (L.). — Pharmacopée, 1738.
114. ROBINSON. — Absorption vaginale. (*Journ. Pharm. exp. Thér.*, 1917, **32**, 81-88.)
115. ROE (G.). — Ovules à l'ichthyol à base de glycérine. (*Pharm. Journ.*, 1908, **26**, 594.)
116. RUL et VAN DER WIELEN. — Emploi de la cire dans la confection des suppositoires. (*Pharm. Weekblad*, Amsterdam, 1912, **49**, 566, d'après *Journ. Pharm. Anvers*, 1912, **2**, 802.)
117. SCROEDER. — Pharmacopée, 1672.
118. SCHROOF (E.). — Herstellung und Resorption von Suppositorien. (*Pharm. Zeit.*, 1931, **76**, 1239-1240.)
119. SCOVILLE (W. L.). — Wax in suppositoires. (*Proceedings of the American Pharmaceutical Association*, d'après *Bull. Soc. Pharm.*, 1904, **12**, 57.)
120. SCOVILLE (W. L.). — Sur les suppositoires à base de glycérine. (*Journ. Americ. Pharm. Assoc.*, 1924, **13**, 818-821.)
121. SIMPSON (Sir James Y.). — Suppositories, Bougies and Pessaries. (*The Art of Dispensing*, Londres, 1915, 191.)

122. SMITH (Th. Y.). — *Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Dublin, 1929.
 123. STENSTROM. — L'emploi de l'insuline en suppositoires. (*Union Pharmaceutique*, 1926, **67**, 8.)
 124. STERKIN (E. J.) et HELFGAT (J. I.). — Un nouveau réactif pour la détermination qualitative de la quinine par néphélométrie. (*Biochem. Zeit.*, 1929, **207**, 8-24; d'après *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930, **12**, 458.)
 125. SYLVIVS. — Pharmacopée, 1625.
 126. TAYLOR (A. B.). — Suppositories, Bougies and Pessaries. (*The Art of Dispensing*, Londres, 1915, 191.)
 127. TERREY (H.). — Suppository Mass, Fat-free. (*Pharm. Zeit.*, 1918, **63**, 256.)
 128. THE BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX. — (Londres, 1934.)
 129. THIERRY. — Le ferrocyanure double de zinc et de potassium, comme agent de précipitation des urines. Application au dosage séparé de l'acide urique et des bases xanthiques. (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1921, **23**, 494.)
 130. TSCHISHEWSKY (A. J.). — Ueber eine suppositorienpresse. (*Pharm. Zeit. Für Russland*, 1893, **32**, 273.)
 131. ULBRICH. — Wünsche zum neuen Deutschen Arzneibuch. (*Pharm. Zeit.*, 1924, **69**, 1075-1076.)
 132. VALDIGUIE (A.) et LACAZE. — L'élimination de la quinine chez l'homme. (*Bull. Sc. Pharm.*, 1919, **26**, 158-164, 206-215.)
 133. VAN ITALLIE et STEENHAUER (Aj.). — Dosage du véronal dans l'urine et dans les organes humains. (*Pharm. Weekblad*, 1921, **58**, 1062. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922, **25**, 231.)
 134. VESLEY GADD (S.). — Suppositoires pour l'alimentation rectale. (*Revue Pharm. des Flandres*, 1887-88, **3**, 221.)
 135. ZUNZ (E.). — Eléments de Pharmacodynamie générale. (Paris, 1930.)
 136. ZUNZ (E.). — Eléments de Pharmacodynamie spéciale. (Paris, 1932.)
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
<i>Introduction.</i> .. .	11
PREMIÈRE PARTIE. — HISTORIQUE.	19
Chapitre I. — <i>Les suppositoires et les ovules avant 1816.</i>	23
A. Suppositoires	25
B. Ovules	34
Chapitre II. — <i>Les suppositoires et les ovules dans les différentes éditions de la Pharmacopée française.</i>	41
A. Suppositoires.	43
B. Ovules.	48
Chapitre III. — <i>Les suppositoires et les ovules dans les Pharmacopées étrangères</i>	49
A. Suppositoires	51
B. Ovules.	61
Chapitre IV. — <i>Les suppositoires et les ovules dans la thérapeutique moderne.</i>	65

	PAGES
DEUXIÈME PARTIE. — ACTION DES SUPPOSITOIRES ET DES OVULES	69
Chapitre V. — <i>Action des suppositoires</i> .. .	71
1° Anatomie du rectum .. .	73
2° Absorption rectale .. .	76
3° Mode d'action des suppositoires .. .	81
1) Suppositoires à action mécanique .. .	81
2) Suppositoires à action topique locale ..	82
3) Suppositoires à action générale .. .	83
a) suppositoires nutritifs .. .	83
b) suppositoires médicamenteux .. .	84
4° Posologie des médicaments administrés par suppositoires .. .	85
Chapitre VI. — <i>Action des ovules</i>	87
1° Anatomie du vagin .. .	89
2° Absorption vaginale .. .	90
3° Mode d'action des ovules .. .	91
Chapitre VII. — <i>Etude de l'administration de la quinine par suppositoires</i> .. .	93
Choix d'une méthode de dosage de la quinine dans l'urine .. .	99
Chapitre VIII. — <i>Etude de l'administration du véronal par suppositoires</i>	115
TROISIÈME PARTIE. — ÉTUDE DES FORMES PHARMACEUTIQUES : SUPPOSITOIRES ET OVULES. .. .	123
Chapitre IX. — <i>Caractères généraux</i>	125
Chapitre X. — <i>Poids et formes des suppositoires et des ovules</i>	129
1. Poids des suppositoires et des ovules ..	131
2. Forme des suppositoires et des ovules ..	133

	PAGES
Chapitre XI. — <i>Etude des excipients</i>	137
1° Beurre de cacao	141
a) Addition de cire au beurre de cacao.	145
b) Addition de lanoline au beurre de cacao ..	147
c) Addition de cholestérine au beurre de cacao. ..	148
d) Addition d'axonge au beurre de cacao.	149
2° Glycérine-Gélatine ..	159
3° Agar-agar ..	156
4° Excipients divers	158
Emploi de la lanoline-paraffine	158
Emploi du blanc de baleine	159
Emploi du copraol	159
Chapitre XII. — <i>Modes opératoires employés pour la préparation des suppositoires et des ovules.</i> ..	161
1. Choix de l'excipient	163
2. Détermination du poids de l'excipient à employer ..	164
3. Mode opératoire	168
1° Suppositoires à base de beurre de cacao ..	168
a) préparation des suppositoires à froid	168
b) préparation des suppositoires à chaud	169
2° Suppositoires et ovules à base de glycérine solidifiée	172
4. Emploi des suppositoires creux	176
Chapitre XIII. — <i>Etude des suppositoires à la glycérine.</i>	179
Chapitre XIV. — <i>Etude de la préparation des suppositoires au chloral.</i>	185
Chapitre XV. — <i>Etude de la préparation des ovules au tanin.</i> ..	193

	PAGES
Chapitre XVI. — <i>Matériel utilisé pour la préparation des suppositoires et des ovules.</i>	199
1. Appareils à suppositoires dans les officines	205
A. Appareils pour la préparation des suppositoires par coulage	206
B. Appareils pour la préparation à froid des suppositoires	210
2. Appareils utilisés dans les laboratoires industriels	213
Chapitre XVII. — <i>Essais des suppositoires.</i>	217
1° Vérification du poids des suppositoires..	219
2° Vérification du point de fusion	220
3° Dosage des principes actifs	220
Dosage de la quinine dans les suppositoires	221
Dosage de la morphine dans les suppositoires	223
Chapitre XVIII. — <i>Conservation des suppositoires et des ovules.</i>	227
Appendice. — <i>Les suppositoires et la législation des substances vénéneuses.</i>	235
<i>Conclusions.</i>	237
<i>Bibliographie</i>	243

TABLE DES GRAVURES

	PAGES
Fig. 1. — Schéma de la circulation veineuse et lymphatique du rectum	74
Fig. 2. — Quelques formes de suppositoires utilisés en France et à l'Etranger	135
Fig. 3. — Appareil à suppositoires de Davidson.....	203
Fig. 4. — Appareil de Berquier	205
Fig. 5. — Presse à suppositoires de A.-J. Tschishewsky.	206
Fig. 6. — Appareil avec cornets métalliques	206
Fig. 7. — Moule pour suppositoires	207
Fig. 8. — Moule pour ovules	207
Fig. 9. — Moule mixte pour suppositoires et ovules..	207
Fig. 10. — Appareil « Le Multiple »	208
Fig. 11. — Appareil par fusion avec dispositif de refroidissement ..	209
Fig. 12. — Moule à suppositoires « Unic »	210
Fig. 13. — Moule à suppositoires « Supexpress »	211
Fig. 14. — Presse pour préparation à froid des suppositoires au beurre de cacao (Mabille) ...	212
Fig. 15. — Presse pour préparation à froid des suppositoires au beurre de cacao (Segaud)...	212
Fig. 16. — Moule industriel, pour fabrication en gros.	213
Fig. 17. — Moules industriels à refroidissement rapide par courant d'air intérieur	214
Fig. 18. — Machine pour la préparation industrielle des suppositoires ..	215

Imp. HENRY,
30, rue Pascal,
PARIS (5^e)

